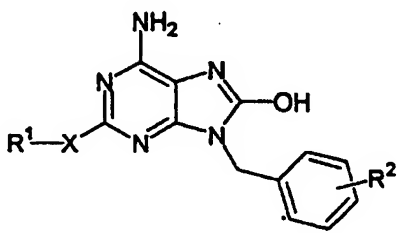
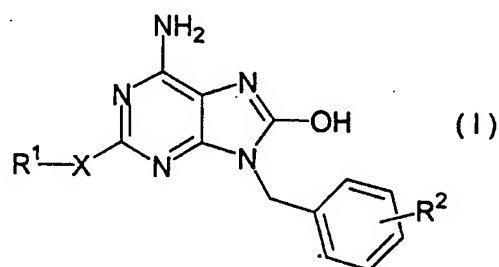




(51) 国際特許分類6 C07D 473/16, 473/18, 473/24, A61K 31/52, 31/535	A1	(11) 国際公開番号 WO99/28321 (43) 国際公開日 1999年6月10日(10.06.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05318 (22) 国際出願日 1998年11月26日(26.11.98) (30) 優先権データ 特願平9/347422 1997年11月28日(28.11.97) JP 特願平9/367451 1997年12月11日(11.12.97) JP 特願平9/367449 1997年12月17日(17.12.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP) 株式会社 ジャパンエナジー (JAPAN ENERGY CORPORATION)[JP/JP] 〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 栗本 歩(KURIMOTO, Ayumu)[JP/JP] 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15-313 Hyogo, (JP) 荻野哲広(OGINO, Tetsuhiro)[JP/JP] 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15-210 Hyogo, (JP)		川上 肇(KAWAKAMI, Hajime)[JP/JP] 〒662-0002 兵庫県西宮市鷺林寺南町16-11 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシ ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS (54)発明の名称 新規な複素環化合物 <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> (57) Abstract Heterocyclic compounds represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, and interferon inducers, antiviral agents, anticancer agents and remedies for immunologic diseases containing the same as the active ingredient wherein X represents sulfur, oxygen or -NR ³ -, or R ³ and R ¹ may form together an optionally substituted heterocycle via nitrogen; R ¹ represents optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or an optionally substituted heterocycle; and R ² represents hydrogen, halogeno, etc.		

(57)要約

本発明は一般式(I)



[式中、Xは硫黄原子、酸素原子、 $-NR^3-$ を表す。あるいは、 R^3 が R^1 と共に窒素原子を介して、複素環基または置換複素環基を形成してもよい。

R^1 はアルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基、置換複素環基を表す。

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子等を表す。]

で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩、並びに該化合物を有効成分とするインターフェロン誘導剤、抗ウイルス剤、抗癌剤および免疫疾患治療剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明 細 書

新規な複素環化合物

5 技術分野

本発明は、インターフェロン生合成誘導活性を有する新規な複素環化合物に関する。本発明の複素環化合物は、生体内において、内在性インターフェロンの生合成を誘導し、具体的には抗ウイルス剤、抗癌剤あるいは免疫疾患治療剤等の医薬として有用である。

10

背景技術

近年になり、生体内において内在性インターフェロンがウイルスおよび微生物感染に対する生体防御機構の中で中心的役割を果たしていると同時に、抗腫瘍、免疫調節上も重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。インターフェロンの大量製造技術が確立され、培養細胞より天然型インターフェロンが容易に入手可能になったこと、またインターフェロン遺伝子を導入した大腸菌内より組換えインターフェロンが大量に製造可能となったことから、これらのインターフェロンを用いて多くの研究結果が積み重ねられてきた。具体的には、インターフェロンについて、抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用および免疫調節作用等の多彩な生物学的作用が確かめられており、臨床ではB型およびC型肝炎等のウイルス性疾患治療剤、あるいは癌および免疫疾患治療剤として既に実用化がなされている。また、インターフェロンはB型およびC型肝炎における発癌を抑制する効果を有することも示唆されている。

15

20

25

上記疾患の多くは他に有効な治療法がないことから、とりわけインターフェロンが重用されている。

発明の開示

本発明の目的は、インターフェロン生合成誘導活性を有する新規な低分子化合物、並びにこれを有効成分とするインターフェロン誘導剤、抗ウイルス剤、抗癌

剤および免疫疾患治療剤を提供することにある。

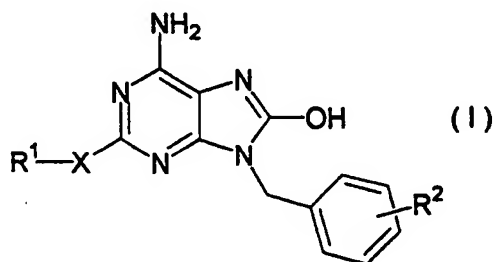
インターフェロンの生合成を誘導する物質としては、各種動物ウイルスや、細菌、原生動物等の微生物およびその抽出物、マイトジェン、特異抗原、免疫賦活剤が知られている。例えば、各種天然型二本鎖RNAやポリ I-C (poly I:C) の
 5 ような合成二本鎖RNA、およびポリアクリル酸や亜塩素酸塩酸化オキシアミロース等の陰イオン性高分子化合物にインターフェロン誘導作用を有することが知られている。

一方、低分子化合物では、フルオレノン類、ピリミジン誘導体、アントラキノン類、アクリジン系化合物等にインターフェロン誘導作用を持つものが見出され
 10 ている (Stringfellow, D. A.: Methods in Enzymology, 1981, 78, 262)。

しかし、これらの化合物を臨床試験に用いた場合、予想外にインターフェロンの誘導能が低いことと強い副作用あるいは反復投与によるインターフェロン誘導能低下等から、これら化合物の開発には成功していない。また、イミダゾキノリン類も低分子のインターフェロン誘導剤として知られているが、これら化合物の
 15 インターフェロン選択的誘導能は低く、IL-6、TNF- α 等のサイトカインも同時に誘発することが知られている (Testerman, T. L., et al.: J. Leukocyte Biol., 1995, 58, 365)。

かかる背景から、本発明者らは低分子のインターフェロン生合成誘導剤を開発すべく鋭意検討した結果、本発明の複素環化合物が、優れたインターフェロン生
 20 合成誘導活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、下記一般式(I)



[式中、Xは硫黄原子、酸素原子または-NR³- (R³は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表すか、あるいはR¹と共に窒素原子を介して複素環基
 25 または置換複素環基を形成してもよい。)を表し、

R^1 はアルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基または置換複素環基を表し、そして

5 R^2 は、水素原子を表すか、ベンゼン環上の1つ以上の置換基を表し、同一若しくは異なって、水酸基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、置換低級アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。]

10 で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

本発明は、また上記式(I)で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

15 本発明は、また上記式(I)で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするインターフェロン誘導剤、抗ウイルス剤、抗癌剤および免疫疾患治療剤に関する。

本発明は、また上記式(I)で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩の製造法に関する。

本発明化合物(I)における R^1 、 R^2 で示される基、並びに R^3 で示される基について以下に説明する。

20 R^1 におけるアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、3-メチルブチル基、ヘキシル基が挙げられる。)、炭素数3～7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げら
25 れる。)、アルキル置換炭素数3～7のシクロアルキル基が挙げられ、好ましいものとしては、炭素数1～6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基が挙げられる。)、炭素数5～6のシクロアルキル基(例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。)が挙げられる。

R¹ における置換アルキル基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数の置換基で置換された上記アルキル基を表す。

該置換基としては、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。)、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ペンチルオキシ基、ブトキシ等の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。)、置換低級アルコキシ基(例えば、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、クロロエトキシ基等の置換炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。)、アミノ基、アルキル置換アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アシル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル等の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が挙げられる)、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)、メルカプト基、低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基等の炭素数1～6のアルキルチオ基が挙げられる。)、置換低級アルキルチオ基(例えば、メトキシエチルチオ基、メチルチオエチルチオ基、ヒドロキシエチルチオ基、クロロエチルチオ基等の置換炭素数1～6のアルキルチオ基が挙げられる。)、アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～10の単環式または縮環式アリール基が挙げられる。)、置換アリール基(例えば、4-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基等の炭素数6～10の単環式または縮環式置換アリール基が挙げられる。)、複素環基(例えば、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフランニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、1,3-ジオキサニル基等の窒素原子を0～2個および酸素原子0～2個を含む五員環または六員環を形成する飽和複素環基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基等の五員環または六員環を形成する不飽和複素環基、またはインドリル基、イソインドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、クロマニル基、ベンゾフラニル基、フタルイミド基等の二環性の不飽和複素環基)が挙げられる。

R¹ におけるアリール基とは、炭素数6～10の単環式または縮環式アリール基を表し、例えば、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。

R¹ における置換アリール基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数個の置換基で置換された上記アリール基を表す。

- 5 該置換基としては例えば、低級アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。)、ヒドロキシ低級アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の炭素数1～6のヒドロキシアルキル基が挙げられる。)、低級アルコキシ低級アルキル(例えば、
- 10 2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基等の炭素数1～6のアルコキシ炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。)、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。)、シアノ基、アミノ基、置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル等の炭素数2～
- 15 7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、アシル基、ニトロ基、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)、アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基等の炭素数1～10の単環式または縮環式アリール基が挙げられる。)、置換アリール基(例えば、4-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-クロルフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基等の炭素数6～10の単環式または縮環式置換アリール基が挙げられる。)、複
- 20 素環基(例えば、ピロジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の窒素原子を1～2個および酸素原子0～1個を含む脂環式または芳香環式の複素環基が挙げられる。)が挙げられる。
- 25 R¹における複素環基とは、ヘテロ原子を少なくとも1個含む、窒素原子が0～3個および酸素原子が0～1個または硫黄原子が0～1個を含む単環式の飽和複素環基、あるいは単環式または縮環式の不飽和複素環基を表す。ここで単環式飽和複素環基とは例えば、テトラヒドロフランニル基、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基のような五員環また

は六員環を形成する飽和複素環基を表す。単環式不飽和複素環基とは例えば、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基のような五員環または六員環を形成する不飽和複素環基を表す。縮環式不飽和複素環基とは例えば、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、クロマニル基、ベンゾフラニル基のような2環性の不飽和複素環基を表す。

R¹ における置換複素環基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数の置換基で置換された上記複素環基を表す。

該置換基としては例えば、低級アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。)、ヒドロキシ低級アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の炭素数1～6のヒドロキシアルキル基が挙げられる。)、低級アルコキシ低級アルキル(例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基等の炭素数1～6のアルコキシ炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。)、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ブトキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。)、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)、アミノ基、置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル等の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、アシル基、アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基等の炭素数1～10の単環式または縮環式アリール基が挙げられる。)、置換アリール基(例えば、4-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基等の炭素数6～10の単環式または縮環式置換アリール基が挙げられる。)、複素環基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の窒素原子を1～2個および酸素原子0～1個を含む脂環式または芳香環式の複素環基が挙げられる。)が挙げられる。

R² における低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基(例えば、メ

チル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基が挙げられる。)が挙げられる。

R^2 における置換低級アルキル基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数の置換基で置換された上記低級アルキル基を表す。

該置換基としては例えば、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられる。)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)が挙げられる。

R^2 における低級アルコキシ基とは、炭素数1~6のアルコキシ基を表し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基が挙げられる。

R^2 における置換低級アルコキシ基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数の置換基で置換された上記低級アルコキシ基を表す。

該置換基としては例えば、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロピキシ基等の炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられる。)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)が挙げられる。

R^2 における低級アルカノイル基とは、炭素数1~6のアルカノイル基を表し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基が挙げられる。

R^2 における置換低級アルカノイル基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数の置換基で置換された上記低級アルカノイル基を表す。

当該置換基としては例えば、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、

エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数 1～6 のアルコキシ基が挙げられる。)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)) が挙げられる。

R^2 におけるアロイル基とは例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の炭素数 7～11 のアロイル基を表す。

R^2 における置換アロイル基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数個の置換基で置換された上記アロイル基を表す。

- 10 該置換基としては例えば、水酸基、低級アルコキシ基 (例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数 1～6 のアルコキシ基が挙げられる。)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)) が挙げられる。

R^2 における低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基を表し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基が挙げられる。

- 20 R^2 における置換低級アルコキシカルボニル基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数個の置換基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基を表す。

- 25 該置換基としては例えば、水酸基、低級アルコキシ基 (例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数 1～6 のアルコキシ基が挙げられる。)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が挙げられる。)、ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)) が挙げられる。

R^2 における低級アルキルアミノ基とは、炭素数 1～6 のアルキル基で置換されたアミノ基を表し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基が挙げられる。

R^2 におけるジ低級アルキルアミノ基とは、同一若しくは異なった炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基を表し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基が挙げられる。

5 R^2 における低級アルキルカルバモイル基とは、炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基を表し、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基が挙げられる。

10 R^2 におけるジ低級アルキルカルバモイル基とは、同一若しくは異なった炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基を表し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基が挙げられる。

R^2 におけるハロゲン原子としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表す。

15 R^3 におけるアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が挙げられる。)、炭素数3～7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基が挙げられる。)が挙げられ、好ましいものとしては、炭素数1～6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基が挙げられる。)、炭素数5～6のシクロアルキル基(例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。)である。

R^3 における置換アルキル基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数個の置換基で置換された上記アルキル基を表す。

25 該置換基としては、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。)、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。)、アミノ基、シアノ基、アリール基(例えば、フェニル基が挙げられる。)、置換アリール基(例えば、4-ヒドロキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基が挙げられる。)、

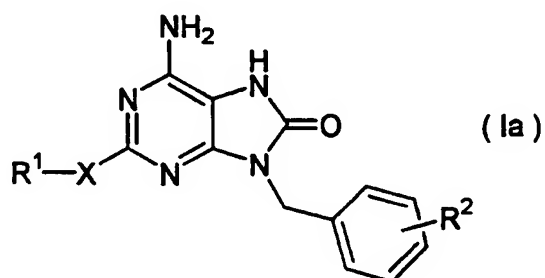
ニトロ基、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。)が挙げられる。

R^3 が R^1 と共に窒素原子を介して形成する複素環基とは、1-ピロリジニル基、4-モルホリニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、1-ピラゾ
5 リジニル基のような五員環または六員環を形成する飽和複素環基、および1-イミダゾリル基のような五員環または六員環を形成する不飽和複素環基を表す。

R^3 が R^1 と共に、窒素原子を介し形成される置換複素環基とは、一つ、または同一若しくは異なった複数個の置換基を有する上記 R^3 が R^1 と共に窒素原子を介して形成する複素環基を表す。

10 該置換基としては例えば、低級アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数1~6の低級アルキル基が挙げられる。)、ヒドロキシ低級アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の炭素数1~6のヒドロキシ低級アルキル基が挙げられる。)、低級アルコキシ低級アルキ
15 ル(例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基等の炭素数1~6のアルコキシ炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。)、水酸基、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等の炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられる。)、シアノ基が挙げられる。

20 本発明化合物(I)は下記式(Ia)で示される互変異性体との平衡混合物となっている。



本発明化合物(I)は酸と塩を形成することができる。

酸として好ましいものとしては医薬的に許容される酸が挙げられる。具体的に

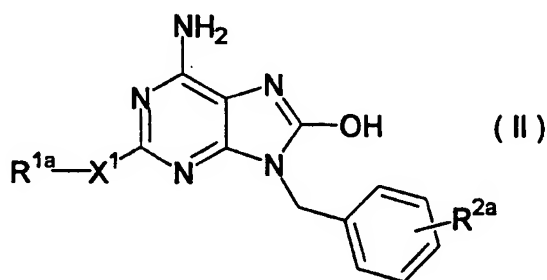
は例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸が挙げられる。

また、酸性置換基を有する場合には、塩基と塩を形成することができる。

塩基として好ましいものとしては医薬的に許容される塩基が挙げられる。具体的には例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

本発明化合物(I)の好ましい態様としては、以下の態様が挙げられる。

(a) 一般式(I I)



10 [式中、 X^1 は硫黄原子、酸素原子または $-NR^{3a}-$ (R^{3a} は水素原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6の置換アルキル基を表すか、あるいは R^{1a} と共に窒素原子を介して、飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成してもよい。)を表し、

15 R^{1a} は炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6の置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基または置換複素環基を表し、

R^{2a} は、水素原子、あるいはベンゼン環上の1つ以上の置換基を表し、同一若しくは異なって、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基、ニトロ基または水酸基を表す。]

で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

20 (b) X^1 が硫黄原子である上記(a)記載の複素環化合物。

(c) X^1 が酸素原子である上記(a)記載の複素環化合物。

(d) X^1 が $-NH-$ である上記(a)記載の複素環化合物。

(e) X^1 が $-NR^{3a}-$ (R^{3a} は炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6の置換アルキル基を表す。)である上記(a)記載の複素環化合物。

(f) R^{3a} が R^{1a} と共に、窒素原子を介して形成される飽和複素環基または置換飽和複素環基である上記(a)記載の複素環化合物。

(g) R^{1a} が炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6の置換アルキル基である、上記(a)から(d)のいずれかに記載の複素環化合物。

5 (h) R^1 が炭素数1～6の置換アルキル基であり、該置換基が、炭素数1～6のアルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ピリジル基、フェニル基、トリル基またはチエニル基である、上記(a)から(d)のいずれかに記載の複素環化合物。

10 (i) R^{1a} が炭素数1～6のアルキル基である、上記(a)から(d)のいずれかに記載の複素環化合物。

(j) R^{1a} が炭素数3～6のシクロアルキル基である、上記(a)から(d)のいずれかに記載の複素環化合物。

(k) (b)から(j)のいずれかに記載の複素環化合物の医薬的に許容される塩。

15 本発明化合物(I)は優れたインターフェロン生合成誘導活性を有するものであり、 R^1 および R^2 に関して概略次のような構造活性相関を示す。

本発明化合物(I)のインターフェロン生合成誘導活性は、 R^1 の大きさあるいは R^1 の長さによって影響を受ける。例えば、最小有効濃度でみた場合、その活性は、 R^1 の炭素数が3または4前後で最大となるようなベル型の構造活性相関を示す。

20 一方、炭素数が1または2前後では最小有効濃度という観点では、炭素数が3または4前後に比べ活性が劣るものの、インターフェロンの産生量でみた場合、炭素数が3または4前後のものと比べ炭素数が1または2前後のものがインターフェロンの誘導量でみると優れている。

25 従って、 R^1 がアルキル基の場合には、活性の点で、好ましい炭素数の範囲としては1から8の範囲が挙げられ、より好ましい炭素数の範囲としては3～5の範囲を挙げることができる。

R^1 におけるアルキル基の好ましい態様としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、3-メチルブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基を挙げることができる。

また、 R^1 が、置換アルキル基である場合にも同様に R^1 の大きさあるいは R^1 の長さによって影響を受けることが明らかとなっている。

即ち、置換基(例えば、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子等のもの)を含めた全体の R^1 の長さがその活性に影響する。例えば、活性の点で、 R^1 が低級アルキル基の場合と同様に好ましい R^1 の長さの範囲としては炭素数にして1から8の範囲が挙げられ、より好ましい R^1 の長さの範囲としては炭素数にして3～5の範囲を挙げることができる。

置換アルキル基の好ましい態様としては、例えば2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、2-エトキシエチル、メチルチオメチル、2-メチルチオエチル、3-メチルチオプロピル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、シアノメチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル、メトキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、ベンジル、フェネチル、4-ピリジルメチル、シクロヘキシルメチル、2-チエニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、4-ヒドロキシフェニルメチル、4-フルオロフェニルメチル、4-クロロフェニルメチル基を挙げることができる。

R^1 がアリール基あるいは置換アリール基である場合にも上記と同様の傾向が見られ、アリール基あるいは置換アリール基の最も好ましい態様としては、例えばフェニル、4-メトキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル基を挙げることができる。

R^1 が複素環基あるいは置換複素環基、または R^3 が R^1 と共に形成する複素環基あるいは置換複素環基である場合にも上記と同様の傾向が見られ、複素環基あるいは置換複素環基の最も好ましい態様としては、例えば1-ピロリジニル基、4-モルホニル基、3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピロリジニル基を挙げることができる。

Xについては、硫黄原子、酸素原子、そして置換されていてもよい窒素原子の順で好ましい。

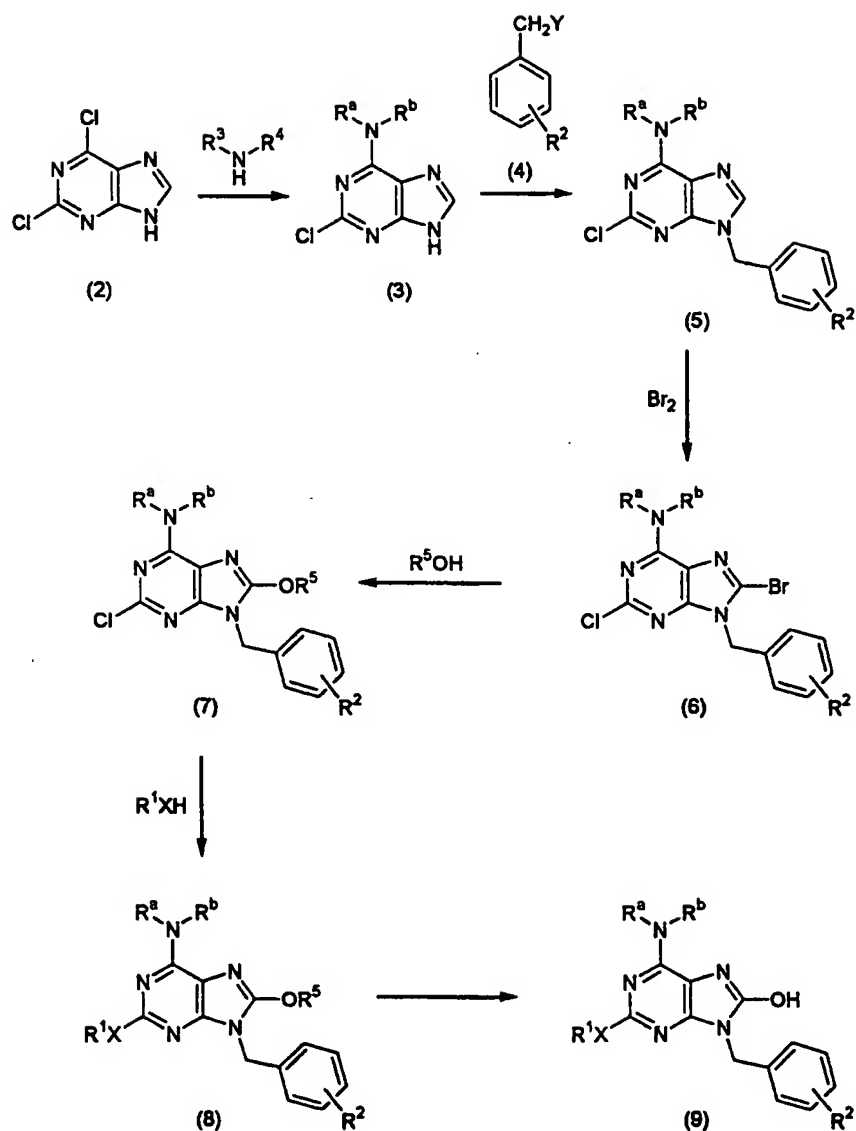
本発明化合物においてインターフェロン生合成誘導活性に対する R^2 の影響は R^1 ほど顕著ではないが、 R^2 の好ましい態様としては、水素原子、例えばフッ素原子、塩素原子のようなハロゲン原子、水酸基、例えばメトキシ基のような低級アルコキシ基、ニトロ基を挙げることができる。

- 5 上記置換基と置換位置の好ましいものとしては、例えば4-フルオロ、4-クロロ、4-ヒドロキシ、4-メトキシ、4-ニトロ、2, 4-ジフルオロ、2, 4-ジクロロ、3, 4-ジフルオロ、3, 4-ジクロロ、3, 4-ジメトキシ基を挙げることができる。

本発明化合物の製造方法

- 10 本発明化合物は以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

製造法 1



- (式中、 R^1 、 X および R^2 は式(I)と同じ意味を表す。 Y は、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子等の脱離基を表す。 R^a および R^b は水素原子を表す。 R^a および R^b が水素原子の場合には、適宜、途中の工程でアミノ基の保護基で保護することができるので、 R^a あるいは R^b としてアミノ基の保護基が含まれる。 R^5 はアルキル基を表す。)

化合物(3)は、化合物(2)と $NHR^a R^b$ を水溶液中あるいは有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

$NHR^a R^b$ の量は、化合物(2)に対し、約等倍モルから大過剰の量を用いる

とができる。

有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}$ 等の非プロトン性溶媒が挙げられる。

反応温度は、約室温から200℃までの範囲から選択される。

反応には、適宜オートクレーブ等の反応容器を用いてもよい。

化合物(5)は、化合物(3)と化合物(4)とを塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

化合物(4)の量は、化合物(3)に対し、約等倍モルから数倍モルの量を用いることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機塩基が挙げられ、塩基の量は、化合物(4)に対して約等倍モル量が好ましい。

有機溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられる。

反応温度は、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(6)は、化合物(5)と臭素(Br_2)を有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

反応において、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。

臭素の量は、化合物(5)に対して等倍モルから数倍モルの量用いることができるが、等倍モル～約1.5倍モルの範囲が好ましい。

有機溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、二硫化

炭素が挙げられる。

反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(7)は、化合物(6)とメタノール等のアルコール化合物を塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

- 5 塩基としては例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機化合物が挙げられる。

塩基の量としては、化合物(6)に対して約等倍モル～約2倍モル量が好ましい。

- 10 有機溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられる。あるいは、試薬として使用するアルコール化合物(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールが挙げられる。)を溶媒に兼ねさせてもよい。

反応温度は、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

- 15 化合物(8)は、化合物(7)と $R^1 XH$ を有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

$R^1 XH$ の量は、化合物(7)に対し、約等倍モルから数倍モルの量を用いることができる。

- 20 X が酸素原子または硫黄原子である場合には、塩基存在下で反応を行うことが好ましく、使用される塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属塩が挙げられ、塩基の量としては、 $R^1 XH$ に対して約等倍モル量が好ましい。

- 25 有機溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒が挙げられる。

反応温度は、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

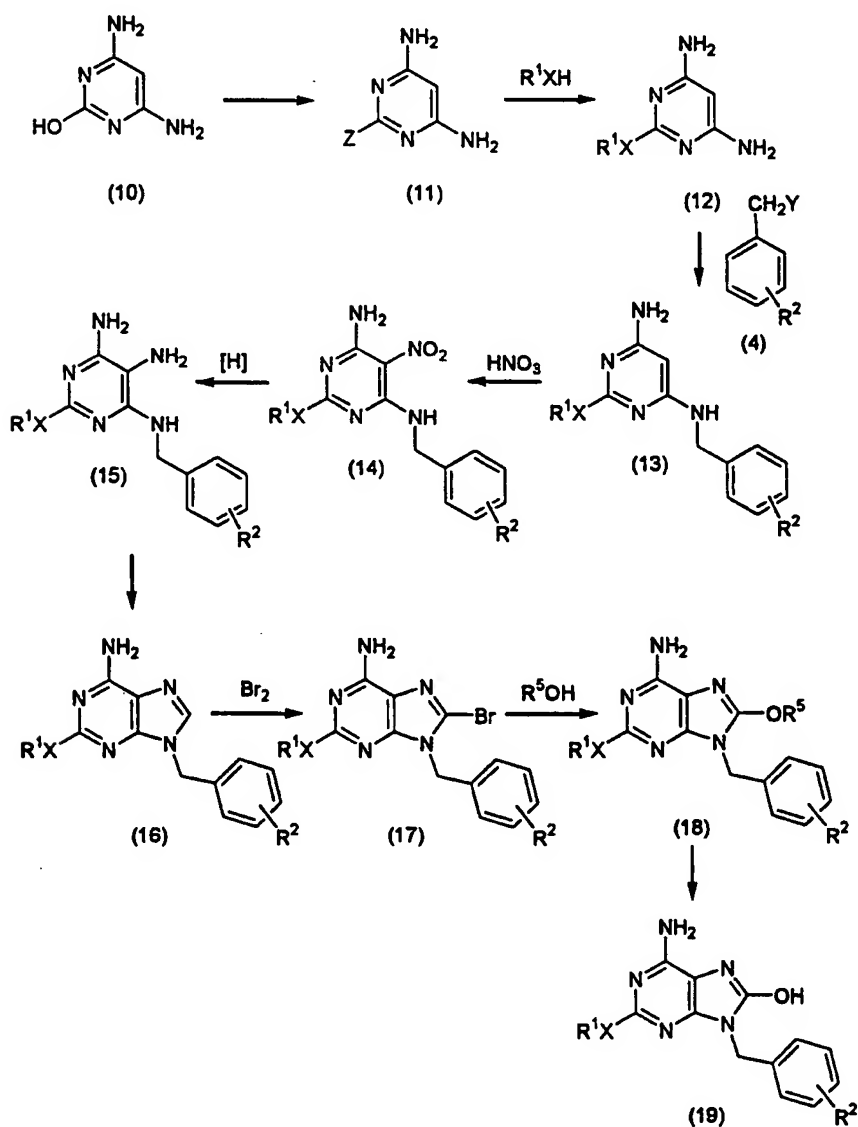
化合物(9)は、化合物(8)を水あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中、酸で処理することにより得ることができる。

酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。

有機溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、酢酸が挙げられる。

反応温度は、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

製造法 2



(式中、 R^1 、 X および R^2 は、式(I)と同じ意味を表す。Z は、塩素原子、臭

素原子等のハロゲン原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を表す。YおよびR⁵は前掲に同じ。）

化合物(11)は、当業者に公知の方法で得ることができる。

例えば、Zが塩素原子のときは、化合物(10)にオキシ塩化リンを反応させることにより得ることができる。

反応温度は、室温から反応溶媒の還流温度までの範囲から選択される。

Zがメタンスルフォニルオキシ基のときは、化合物(10)を塩化メタンスルホンと塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができ、化合物(10)のNH₂基に適宜、保護、脱保護を行ってもよい。

塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられる。

反応温度は、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(12)は、化合物(11)をR¹XHと有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

Xが酸素原子または硫黄原子である場合には、塩基存在下で反応を行うことが好ましく、使用される塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属化合物が挙げられる。

有機溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒が挙げられる。

反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

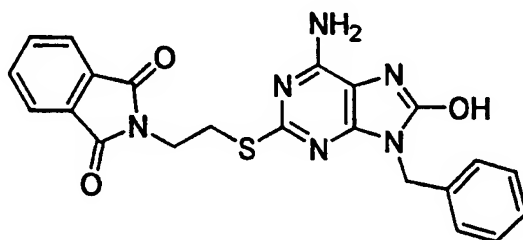
化合物(13)は、化合物(12)と化合物(4)を塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。

4.81 (2H, s), 4.77 (2H, s), 2.99 (3H, s).

実施例 35

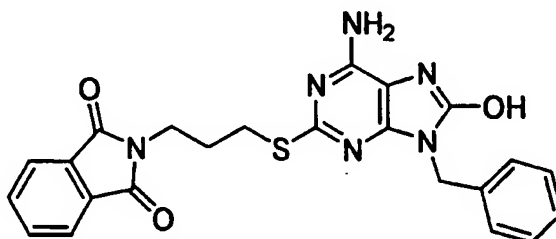
6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-フタルイミドエチル)チ
オプリン

5



6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 120 mg (0.44 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に炭酸カリウム 60 mg (0.43 mmol)、2-フタルイミドエチルブロマイド 112 mg (0.44 mmol) を順に加え、室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にメタノールを加え結晶をろ取し、標題化合物 107 mg を得た (54%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.19 (br s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.34 (m, 5H), 6.52 (br s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.32 (t, 2H, J = 6.6 Hz).

実施例 366-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(3-フタルイミドプロピルチオ)プリン

5

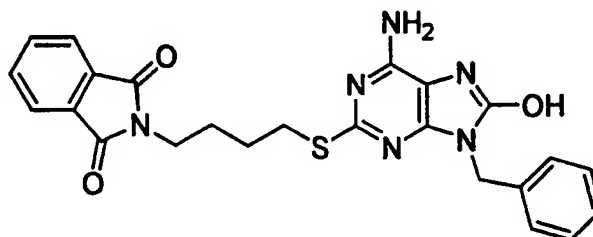
6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 110 mg (0.40mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 懸濁液に炭酸カリウム 55 mg (0.40mmol)、3-フタルイミドプロピルブロマイド 108 mg (0.40mmol) を順に加え、室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水とメタノールを加え結晶をろ取し、標題化合物 138 mg を得た (75%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.09 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.24 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.03 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 1.96 (m, 2H).

実施例 376-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(4-フタルイミドブチルチオ)プリン

15



6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 120 mg (0.44mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 懸濁液に炭酸カリウム 60 mg

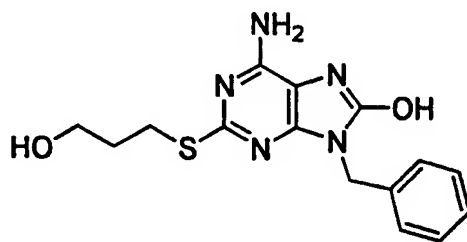
20

(0.43mmol)、4-フタルイミドブチルブロマイド 113mg (0.40mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水とメタノールを加え結晶をろ取し、標題化合物 141mg を得た(74%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.09 (br s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.29 (m, 5H), 6.51 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.56 (t, 2H, 6.3 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.67 (m, 4H).

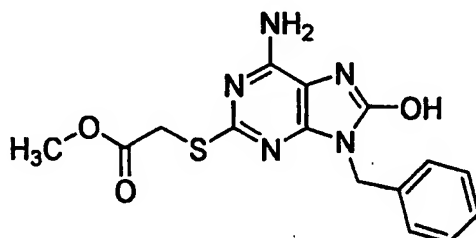
実施例 38

3-[(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリン)チオ]プロパノール



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 200mg (0.73mmol) のジメチルホルムアミド(100ml)懸濁液に炭酸カリウム 150mg (1.1mmol)、3-ブロモ-1-プロパノール 0.1ml (1mmol) を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 149mg を得た(62%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.09 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.50 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.49 (m, 2H), 3.07 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.75 (m, 2H).

実施例 396-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチルチオ)プリン

5

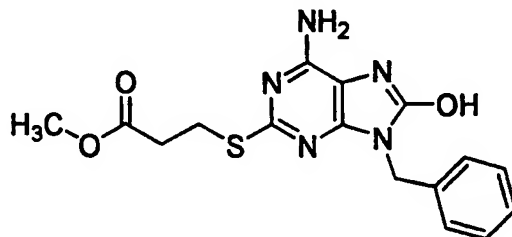
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム150mg (1.1mmol)、メチルプロモアセテート0.1ml (1.1mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物173mgを得た(69%)。

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.12 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.57 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).

実施例 40

15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]チオプリン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム15

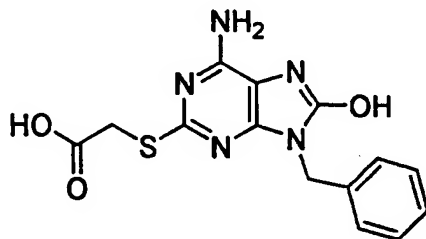
20

0 mg (1.1 mmol)、3-ブロモプロピオン酸メチル 0.12 ml (1.1 mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 146 mg を得た(56%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.57 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).

実施例 41

(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリニル)チオ酢酸



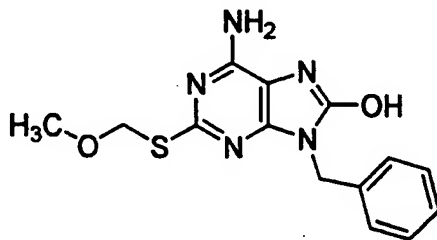
10

500 mg の水酸化ナトリウムのメタノール溶液 5 ml に 64 mg (0.19 mmol) の 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル)チオプリンを加え、2時間加熱還流した。2 N 塩酸で中和した後、ろ取、水洗し、標題化合物 32 mg (52%) を得た。

- 15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.44 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.64 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H).

実施例 42

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルチオ)プリン



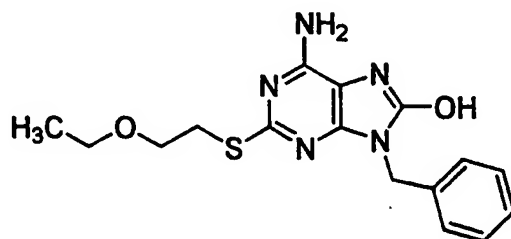
20

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72mmol)、クロロメチルメチルエーテル0.056 ml (0.73mmol)を順に
5 加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマト精製(2% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物107 mg
を得た(69%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.15 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.59 (br s, 2H), 5.29
(s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

実施例 43

10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-エトキシエチル)チオプ
リン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
15 34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72mmol)、2-クロロエチルエチルエーテル0.056 ml (0.73mmol)を
順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲ
ルクロマト精製(1% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物19 mg
を得た(11%)。

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 4.88
(s, 2H), 3.54 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.43 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.18 (t, 2H,
 $J = 6.6$ Hz), 1.08 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

り得ることができ、化合物(25)の NH_2 基、 OH 基には、適宜、保護、脱保護を行ってもよい。

塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン類、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等のピリジン類が
5 挙げられる。

有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられる。

10 反応温度は、約 0°C から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、 X が NH の場合、化合物(26)は、化合物(24)を有機溶媒中または無溶媒で化合物(27)と塩基存在下または非存在下で反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ト
15 トリエチルアミン等の第三級アミン類、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類が挙げられる。

有機溶媒としては例えば、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ジメチ
20 ルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒が挙げられる。

本発明化合物(I)またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等の
25 エステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

また、上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術の技術については、(T. W. Greene and P. G. M.

Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990)に詳しく記されている。

本発明化合物(I)において不斉炭素有する場合には、光学異性体が存在するが、これら光学異性体の混合物や単離されたものも本発明化合物(I)に含まれる。

5 本発明化合物(I)はインターフェロン誘導剤としては経口的または非経口的に投与することができる。従って、生体内において本発明化合物またはこれと実質的に同一の化合物に代謝されるような、所謂プロドラッグも本発明の化合物に含まれる。

10 本発明化合物(I)は通常、製剤用担体と共に製剤された形で投与される。製剤用担体としては、その製剤の形態に応じて選択されるが、例えばデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

15 経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。

非経口的に投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等を注射剤の形や、坐剤の形や、経皮剤の形や、あるいは噴霧剤の形で投与することができる。

20 また、持続性製剤として投与することもできる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤等と有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

25 投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重、性別等、および投与形態、製剤によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常、成人に対して1日当たり約1～1000mgの範囲、好ましくは約10～500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には、有効成分は約0.1～500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

本発明のインターフェロン誘導剤は例えば、抗ウイルス剤、抗癌剤あるいは免疫疾患治療剤等の治療剤または予防剤として用いることができる。投与方法として

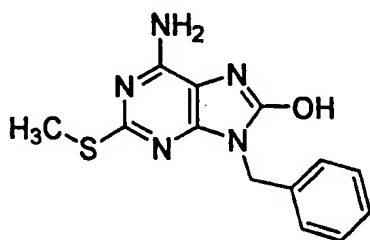
は、上記の経口的または非経口的投与法が挙げられる。

実施例

本発明の化合物について以下に実施例並びに参考例を挙げて説明する。なお、これらの例は、例示に過ぎず、本発明がこれらに限定されるものではない。

5 実施例 1

6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルチオ-8-プリンノール

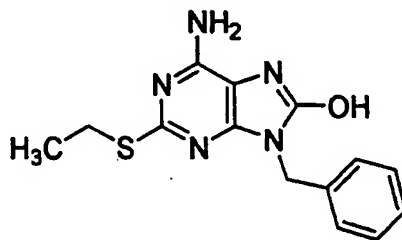


6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-メチルチオプリン 10 mg
10 (0.026mmol)の濃塩酸 10 ml 溶液を4時間、加熱還流した。反応液を28%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を8 mg 得た(96%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.60(1H, br s), 7.31(5H, m), 6.53(2H, br s), 4.88(2H, s), 2.42(3H, s).

15 実施例 2

6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルチオ-8-プリンノール



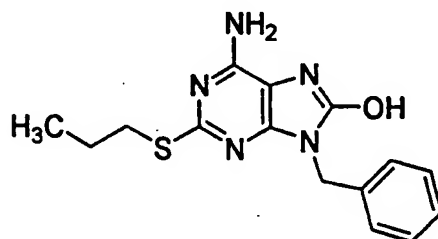
6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-エチルチオプリン 25 mg
20 (0.069mmol)の濃塩酸 25 ml 溶液を4時間、加熱還流した。反応液を28%ア

ンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を 6 m g を得た (29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.09 (1H, br s), 7.31 (5H, m), 6.51 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 2.97 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

5 実施例 3

6-アミノ-9-ベンジル-2-(プロピルチオ)-8-プリンノール

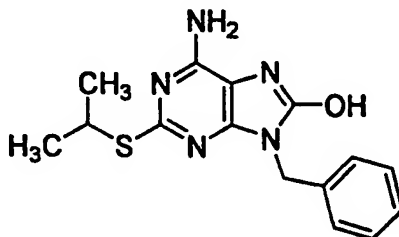


10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(プロピルチオ)プリン 33 m g (0.087 mmol) の濃塩酸 35 m l 溶液を 2 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を 24 m g 得た (87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.19 (1H, br s), 7.31 (5H, m), 6.55 (2H, br s), 4.87 (2H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.61 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

15 実施例 4

6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-プロピルチオ)-8-プリンノール



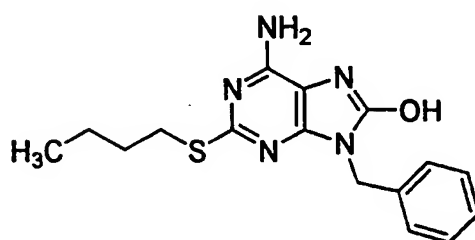
20 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(iso-プロピルチオ)プリン 15 m g (0.040 mmol) の濃塩酸 20 m l 溶液を 2 時間、加熱還流した。反応液を 2

8%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 10mgを得た(79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.09(1H, s), 7.32(5H, m), 6.50(2H, br s), 4.87(2H, s), 3.78(1H, m), 1.30(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

5 実施例 5

6-アミノ-9-ベンジル-2-(ブチルチオ)-8-プリンノール

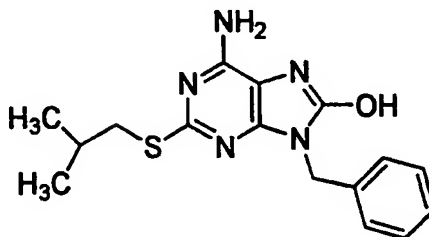


6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(ブチルチオ)プリン 23mg (0.059mmol)の濃塩酸 10ml 溶液を5時間、加熱還流した。反応液を28%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を14mg得た(99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.05(1H, br s), 7.30(5H, m), 6.50(2H, br s), 4.88(2H, s), 3.00(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.58(2H, m), 1.35(2H, m), 0.86(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

6 実施例 6

6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-ブチルチオ)-8-プリンノール



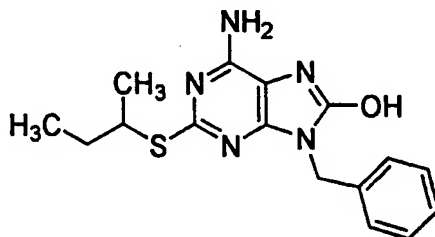
20 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(iso-ブチルチオ)プリン 21

mg (0.053mmol)の濃塩酸20ml溶液を5時間、加熱還流した。反応液を28%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を16mg得た(91%)。

- ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:10.10(1H, s), 7.26-7.35(5H, m), 6.51(2H, br s),
 5 4.87(2H, s), 2.93(2H, d, J= 6.6Hz), 1.83(1H, m), 0.93(6H, d, J= 6.6Hz).

実施例 7

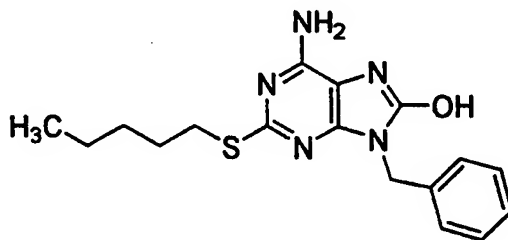
6-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルチオ)-8-プリンノール



- 10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(sec-ブチルチオ)プリン39
 mg (0.092mmol)の濃塩酸20ml溶液を2時間、加熱還流した。反応液を28%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を12mg得た(40%)。
- ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:10.09(1H, br s), 7.24-7.35(5H, m), 6.50(2H, br s),
 15 4.87(2H, s), 3.65(1H, m), 1.61(2H, m), 1.28(3H, d, J= 7.0Hz), 0.93(3H, t, J= 7.3Hz).

実施例 8

6-アミノ-9-ベンジル-2-(ペンチルチオ)-8-プリンノール

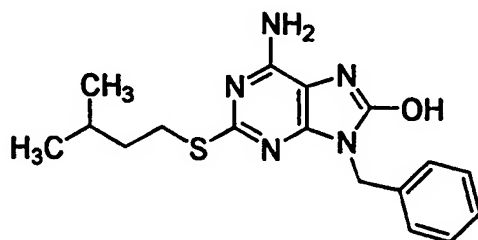


6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-(ペンチルチオ)プリン 39 mg
(0.096mmol)の濃塩酸 35 ml 溶液を 2.5 時間、加熱還流した。反応液を 28 %
アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を 3
5 0 mg 得た(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.05 (1H, br s), 7.30 (5H, m), 6.50 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 2.99 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.59 (2H, m), 1.30 (4H, m), 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

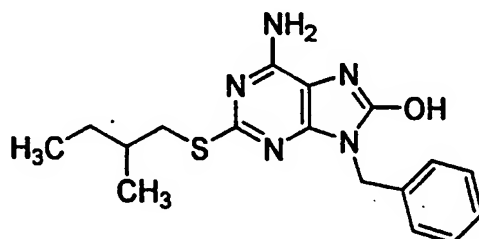
実施例 9

10 6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-メチルブチルチオ)-8-プリノール



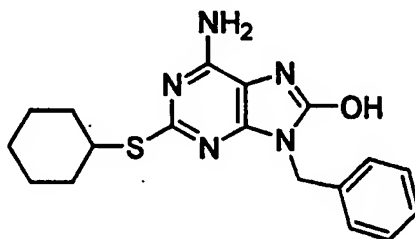
6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-(3-メチルブチルチオ)プリン
11 mg (0.027mmol)の濃塩酸 20 ml 溶液を 3 時間、加熱還流した。反応液を
15 28 %アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を 7 mg 得た(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.10 (1H, br s), 7.30 (5H, m), 6.50 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.63 (1H, m), 1.51 (2H, m), 0.86 (6H, t, $J=6.2\text{Hz}$).

実施例 106-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メチルブチルチオ)-8-プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-メチルブチルチオ)プリン
29 mg (0.071 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 3 時間、加熱還流した。反応液を
28%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合
物を 6 mg 得た (25%)。

- ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.08 (1H, s), 7.30 (5H, m), 6.50 (2H, br s), 4.88 (2H, s),
10 3.08 (1H, q, J= 6.6 Hz), 2.86 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.15 (1H,
m), 0.91 (3H, d, J= 6.6 Hz), 0.86 (3H, t, J= 6.2 Hz).

実施例 116-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルチオ-8-プリン

15

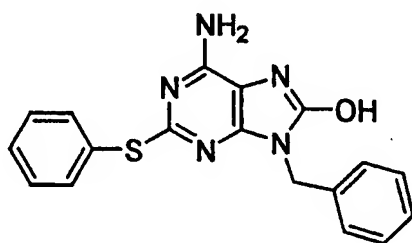
- 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-シクロヘキシルチオプリン 20
mg (0.048 mmol) の濃塩酸 10 ml 溶液を 6 時間、加熱還流した。反応液を 2
8%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物
を 12 mg 得た (70%)。

- 20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.09 (1H, br s), 7.31 (5H, m), 6.49 (2H, br s), 4.87 (2H,

s), 3.62(1H, m), 2.00(2H, m), 1.68(2H, m), 1.62-1.56(1H, m), 1.35(5H, m).

実施例 12

6-アミノ-9-ベンジル-2-フェニルチオ-8-プリン



5

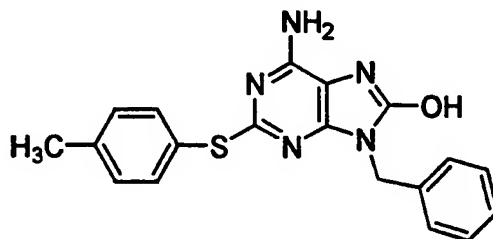
6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-フェニルチオプリン 31 mg (0.075mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 12 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を 11 mg 得た (42%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.50(1H, br s), 7.55(2H, m), 7.46(3H, m), 7.28(3H, m), 7.13(2H, m), 6.55(2H, br s), 4.67(2H, s).

実施例 13

6-アミノ-9-ベンジル-2-(p-トリルチオ)-8-プリン



15

6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-(p-トリルチオ)プリン 15 mg (0.035mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 7.5 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 5 mg を得た (39%)。

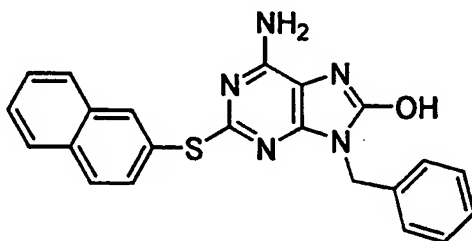
20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.44(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.27(5H, m), 7.13(2H, m),

6.51 (2H, br s), 4.67 (2H, s), 2.35 (3H, s).

実施例 14

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ナフチルチオ)-8-プリンノール



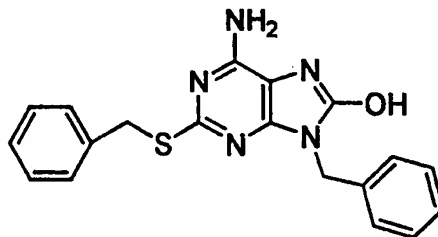
5

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-ナフチルチオ)プリン 33 mg (0.043mmol) の濃塩酸 20 ml とジメチルスルホキシド (DMSO) 7 ml の混合液を 6 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗した。この粗製物を薄層クロマトグラフィーにより精製し、
10 標題化合物を 6 mg 得た (35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.14 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98-8.07 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 6.69 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.59 (2H, br s), 4.58 (2H, s).

実施例 15

15 6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルチオ-8-プリンノール



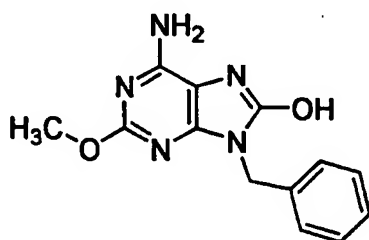
6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルチオ-8-ブロモプリン 18 mg (0.042mmol) の濃塩酸 10 ml 溶液を 9 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物を 8 mg
20

g 得た (52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.12 (1H, br s), 7.19–7.34 (10H, m), 6.58 (2H, br s), 4.91 (2H, s), 4.29 (2H, s).

実施例 16

5 6-アミノ-9-ベンジル-2-メトキシ-8-プリンオール

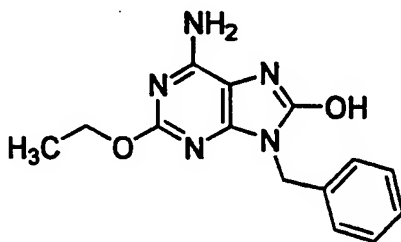


6-アミノ-9-ベンジル-2,8-ジメトキシプリン 53 mg (0.186 mmol) の濃塩酸 10 ml 溶液を室温下 3 時間攪拌した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、標題化合物 38 mg を得た (75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.95 (1H, br s), 7.35–7.22 (5H, m), 6.50 (2H, br s), 4.86 (2H, s), 3.76 (3H, s).

実施例 17

15 6-アミノ-9-ベンジル-2-エトキシ-8-プリンオール



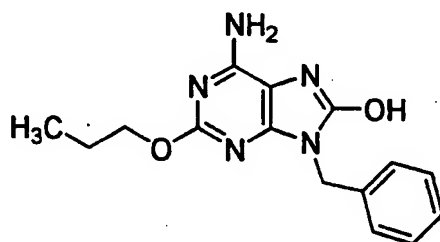
6-アミノ-9-ベンジル-2-エトキシ-8-メトキシプリン 18 mg (0.06 mmol) の濃塩酸 5 ml 溶液を室温下 3 時間攪拌した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、標題化合物 11 mg を得た (64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.96 (1H, br s), 7.35–7.23 (5H, m), 6.45 (2H, br s), 4.85 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

実施例 18

6-アミノ-9-ベンジル-2-プロポキシ-8-プリノール

5



6-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-プロポキシプリン 75 mg (0.24 mmol) の濃塩酸 15 ml 溶液を室温下 3 時間攪拌した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、標題化合物 59 mg を得た (83%)。

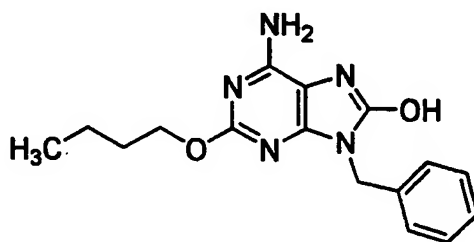
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.96 (1H, br s), 7.35–7.22 (5H, m), 6.45 (2H, br s), 4.86 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.65 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

実施例 19

6-アミノ-9-ベンジル-2-ブトキシ-8-プリノール

15



6-アミノ-9-ベンジル-2-ブトキシ-8-メトキシプリン 20 mg (0.061 mmol) の濃塩酸 5 ml 溶液を室温下 3 時間攪拌した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗した後、3% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 13 mg を得た (6

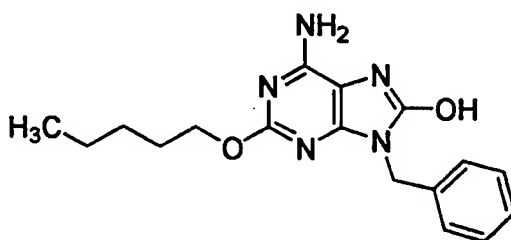
20

8 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.95 (1H, br s), 7.35-7.23 (5H, m), 6.45 (2H, br s), 4.86 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.62 (2H, m), 1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

5 実施例 20

6-アミノ-9-ベンジル-2-ペントキシ-8-プリンオール

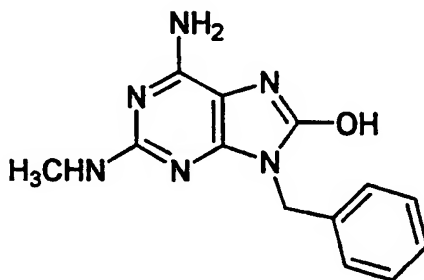


6-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-ペントキシプリン 40 mg (0.117 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を室温下 12 時間攪拌した。反応液を 28 % アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、標題化合物 33 mg を得た (86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.97 (1H, br s), 7.35-7.24 (5H, m), 6.44 (2H, br s), 4.85 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.62 (2H, m), 1.32 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

実施例 21

6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルアミノ-8-プリンオール



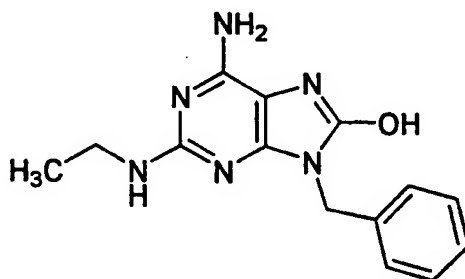
6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-メチルアミノプリン 55 mg

(0.17mmol)の濃塩酸30ml溶液を5時間、加熱還流した。反応液を28%アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物42mgを得た(94%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.67 (1H, br s), 7.31-7.24 (5H, m), 6.19 (1H, q, J= 4.8Hz), 6.06 (2H, br s), 4.81 (2H, s), 2.69 (3H, d, J= 4.8 Hz).

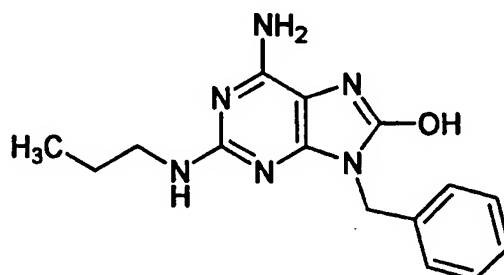
実施例 22

6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルアミノ-8-プリンール



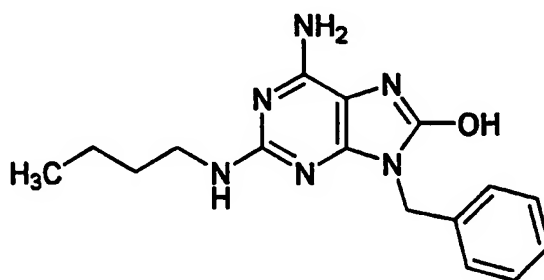
10 6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-エチルアミノプリン55mg
(0.16mmol)の濃塩酸30ml溶液を5時間加熱還流した。反応液を28%アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物45mgを得た(定量的)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.65 (1H, br s), 7.34-7.24 (5H, m), 6.18 (1H, t, J= 5.5Hz), 6.01 (2H, br s), 4.81 (2H, s), 3.19 (2H, m), 1.06 (3H, t, J= 7.1Hz).

実施例 236-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルアミノ-8-プリンノール

5 6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-プロピルアミノプリン 86 mg
(0.24 mmol) の濃塩酸 30 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を 28 %
アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 69
mg を得た (97%)。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.64 (1H, br s), 7.34-7.24 (5H, m), 6.22 (1H, t, J= 5.5 Hz), 6.00 (2H, br s), 4.80 (2H, s), 3.12 (2H, m), 1.46 (2H, m), 0.85 (3H, t, J= 7.5 Hz)。

実施例 246-アミノ-9-ベンジル-2-ブチルアミノ-8-プリンノール

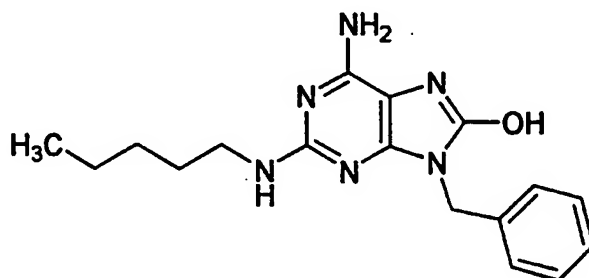
15

6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-ブチルアミノプリン 78 mg
(0.21 mmol) の濃塩酸 30 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を 28 %
アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 54
mg を得た (83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.64 (1H, br s), 7.29–7.24 (5H, m), 6.19 (1H, t, J = 6.2Hz), 6.00 (2H, br s), 4.80 (2H, s), 3.15 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.28 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz).

実施例 25

5 6-アミノ-9-ベンジル-2-ペンチルアミノ-8-プリンノール

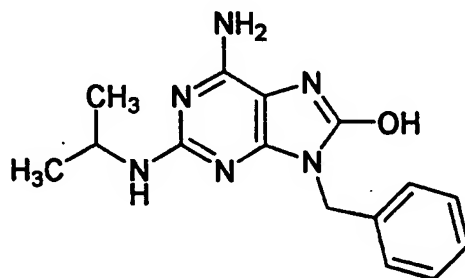


6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ペンチルアミノプリン 74 mg (0.19 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 36 mg を得た (58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.63 (1H, br s), 7.30–7.24 (5H, m), 6.19 (1H, t, J = 5.3Hz), 5.99 (2H, br s), 4.80 (2H, s), 3.19–3.11 (2H, m), 1.48–1.43 (2H, m), 1.27–1.24 (4H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.0Hz).

15 実施例 26

6-アミノ-9-ベンジル-2-(i s o-プロピルアミノ)-8-プリンノール



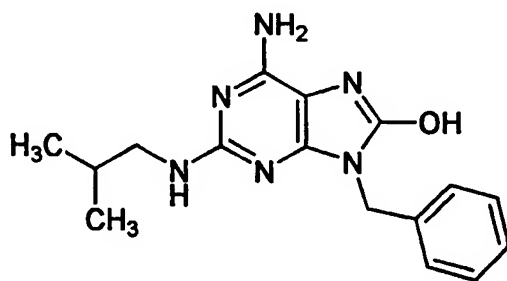
6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(i s o-プロピルアミノ)プリ

ン 68 mg (0.19 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 50 mg を得た (89%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.64 (1H, br s), 7.34-7.21 (5H, m), 5.99 (2H, br s),
5.98 (1H, d, J= 8.2Hz), 4.80 (2H, s), 4.00-3.90 (1H, m), 1.08 (6H, d, J= 6.4Hz).

実施例 27

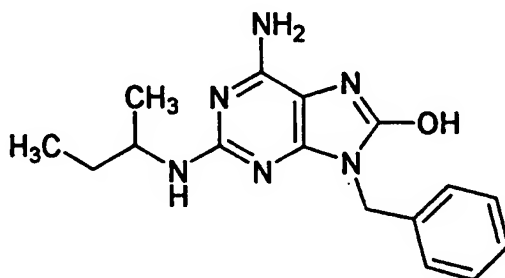
6-アミノ-9-ベンジル-2-(i s o-ブチルアミノ)-8-プリン



10

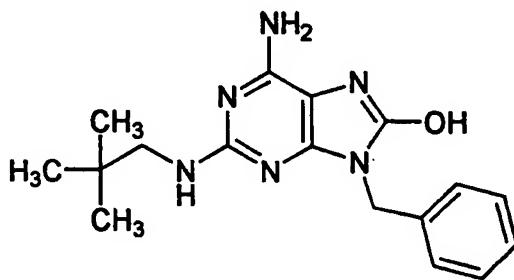
6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-(i s o-ブチルアミノ)プリン
55 mg (0.19 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 30 mg を得た (52%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.63 (1H, br s), 7.30-7.22 (5H, m), 6.24 (1H, t, J= 6.0Hz), 5.99 (2H, br s), 4.80 (2H, s), 2.99 (2H, dd, J= 6.0, 6.0Hz), 1.84-1.75 (1H, m), 0.84 (6H, d, J= 6.8Hz).

実施例 286-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルアミノ)-8-プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-(sec-ブチルアミノ)プリン
50 mg (0.13 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液
を 28% アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化
合物 23 mg を得た (55%)。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.63 (1H, br s), 7.31-7.24 (5H, m), 5.97 (2H, br s),
10 5.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.80 (2H, s), 3.82-3.74 (1H, m), 1.51-1.34 (2H,
m), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz).

実施例 296-アミノ-9-ベンジル-2-(2,2-ジメチルプロピル)アミノ-8-プリン

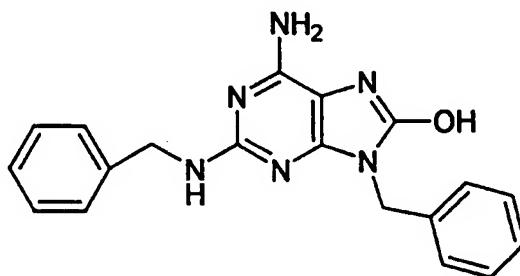
- 15 6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-(2,2-ジメチルプロピル)ア
ミノプリン 70 mg (0.18 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。
反応液を 28% アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、

標題化合物 23 mg を得た (39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.63 (1H, br s), 7.28-7.21 (5H, m), 6.04 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.97 (2H, br s), 4.79 (2H, s), 3.06 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.83 (9H, s).

5 実施例 30

6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルアミノ-8-プリンオール

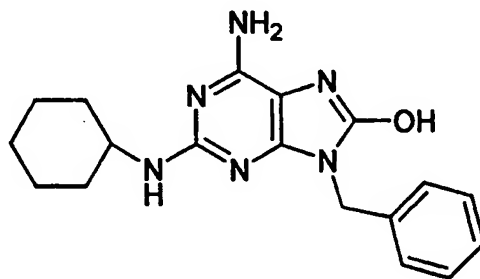


6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルアミノ-8-ブロモプリン 37 mg (0.09 mmol) の濃塩酸 50 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 7 mg を得た (23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.75 (1H, br s), 7.31-7.15 (10H, m), 6.83 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.10 (2H, br s), 4.78 (2H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

15 実施例 31

6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルアミノ-8-プリンオール



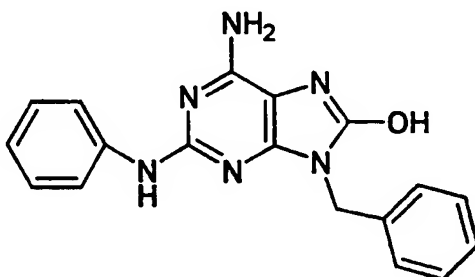
6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-シクロヘキシルアミノプリン 8

2 mg (0.20 mmol) の濃塩酸 30 ml とメタノール 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。メタノールを留去し、28%アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 7 mg を得た (23%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.62 (1H, br s), 7.28 (5H, m), 5.96 (3H, br s), 4.78 (2H, s), 3.58 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.27-1.06 (5H, m).

実施例 32

6-アミノ-2-アニリノ-9-ベンジル-8-プリンオール

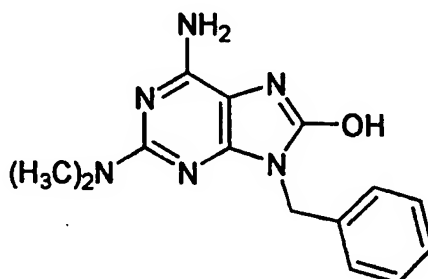


10

6-アミノ-2-アニリノ-9-ベンジル-8-プロモプリン 80 mg

(0.20 mmol) の濃塩酸 200 ml とメタノール 50 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に 28%アンモニア水を加えて、固体をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 67 mg を得た (定量的)。

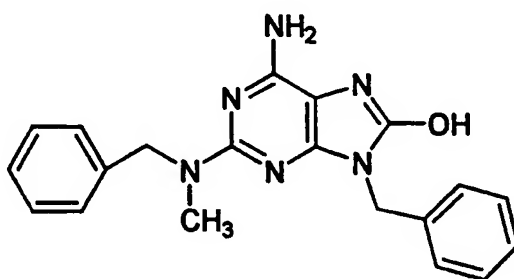
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.00 (1H, br s), 8.22 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.80 (1H, d, J= 2.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J= 8.8, 2.2Hz), 7.35-7.26 (7H, m), 6.45 (2H, br s), 4.89 (2H, s).

実施例 336-アミノ-9-ベンジル-2-ジメチルアミノ-8-プリンオール

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-ジメチルアミノ-8-プロモプリン 51 mg
(0.15mmol)の濃塩酸 30 ml とメタノール 10 ml 溶液を 5 時間、加熱還流した。
メタノールを留去し、28%アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗
し、乾燥し、標題化合物 38 mg を得た(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.67 (1H, br s), 7.36-7.24 (5H, m), 6.08 (2H, br s),

- 10 4.82 (2H, s), 3.01 (6H, s).

実施例 346-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルメチルアミノ-8-プリンオール

- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルメチルアミノ-8-プロモプリン 8
5 mg (0.20mmol)の濃塩酸 30 ml とメタノール 20 ml 溶液を 5 時間、加熱還
流した。反応液を 28%アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、
乾燥し、標題化合物 56 mg を得た(77%)。

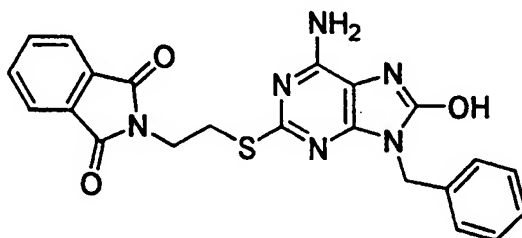
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.70 (1H, br s), 7.29-7.19 (10H, m), 6.12 (2H, br s),

4.81 (2H, s), 4.77 (2H, s), 2.99 (3H, s).

実施例 35

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-フタルイミドエチル)チ
オプリン

5

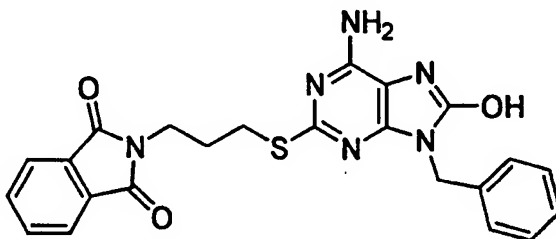


10

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン120mg (0.44mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に炭酸カリウム60mg (0.43 mmol)、2-フタルイミドエチルブロマイド112mg (0.44mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にメタノールを加え結晶をろ取し、標題化合物107mgを得た(54%)。

15

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.19 (br s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.34 (m, 5H), 6.52 (br s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.32 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

実施例 366-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(3-フタルイミドプロピルチオ)プリン

5

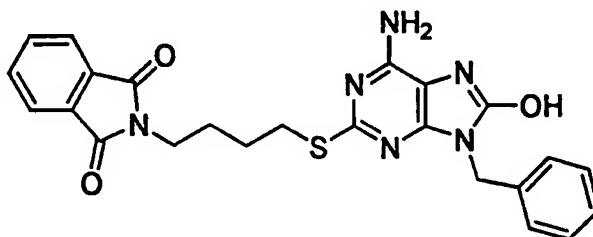
6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 110 mg (0.40 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に炭酸カリウム 55 mg (0.40 mmol)、3-フタルイミドプロピルブロマイド 108 mg (0.40 mmol) を順に加え、室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水とメタノールを加え結晶をろ取し、標題化合物 138 mg を得た (75%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 10.09 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.24 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.67 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.03 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 1.96 (m, 2H).

実施例 376-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(4-フタルイミドブチルチオ)プリン

15



6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 120 mg (0.44 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に炭酸カリウム 60 mg

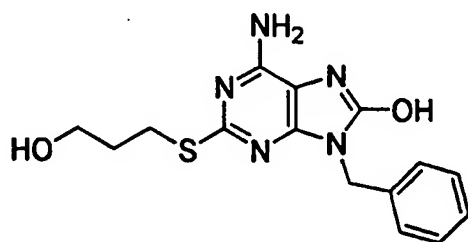
20

(0.43mmol)、4-フタルイミドブチルブロマイド113mg(0.40mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水とメタノールを加え結晶をろ取し、標題化合物141mgを得た(74%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.09 (br s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.29 (m, 5H), 6.51 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.56 (t, 2H, 6.3 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.67 (m, 4H).

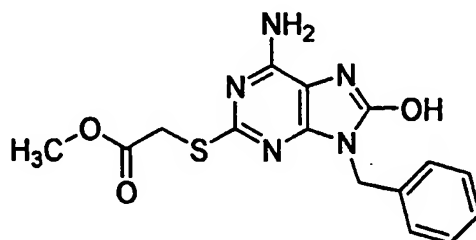
実施例 38

3-[(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリン)チオ]プロパノール



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg(0.73mmol)のジメチルホルムアミド(100ml)懸濁液に炭酸カリウム150mg(1.1mmol)、3-ブロモ-1-プロパノール0.1ml(1mmol)を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物149mgを得た(62%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 10.09 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.50 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.49 (m, 2H), 3.07 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.75 (m, 2H).

実施例 396-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチルチオ)プリン

5

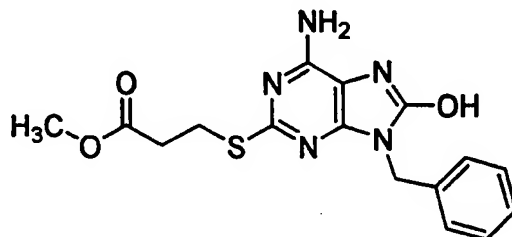
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム150mg (1.1mmol)、メチルプロモアセテート0.1ml (1.1mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物173mgを得た(69%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.57 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).

実施例 40

15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]チオプリン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム15

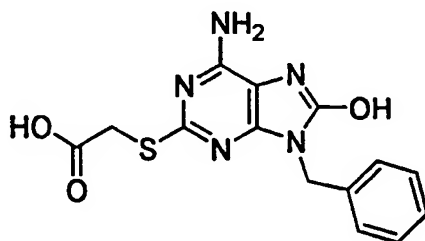
20

0 mg (1.1 mmol)、3-ブロモプロピオン酸メチル 0.12 ml (1.1 mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 146 mg を得た(56%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.57 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.56 (s, 2H).

実施例 41

(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリニル)チオ酢酸



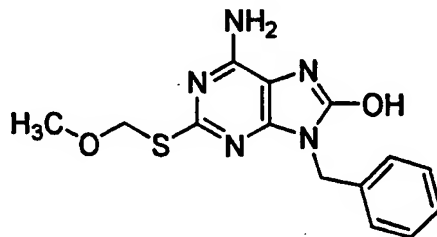
10

500 mg の水酸化ナトリウムのメタノール溶液 5 ml に 64 mg (0.19 mmol) の 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル)チオプリンを加え、2時間加熱還流した。2 N 塩酸で中和した後、ろ取、水洗し、標題化合物 32 mg (52%) を得た。

- 15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.44 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.64 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H).

実施例 42

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシメチルチオ)プリン



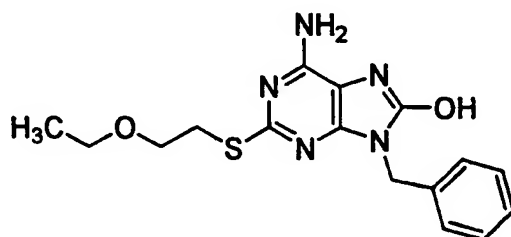
20

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72mmol)、クロロメチルメチルエーテル0.056 ml (0.73mmol)を順に
5 加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマト精製(2% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物107 mgを
得た(69%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.15 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.59 (br s, 2H), 5.29
(s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

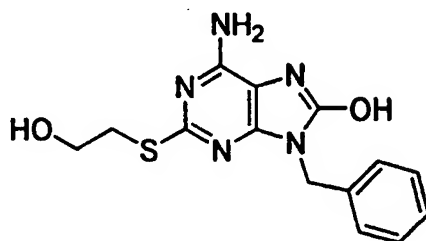
実施例 43

10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-エトキシエチル)チオプ
リン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
15 34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72mmol)、2-クロロエチルエチルエーテル0.056 ml (0.73mmol)を
順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲ
ルクロマト精製(1% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物19 mg
を得た(11%)。

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 4.88
(s, 2H), 3.54 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.43 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.18 (t, 2H,
 $J = 6.6$ Hz), 1.08 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

実施例 442-(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリン)チオエタノール

5

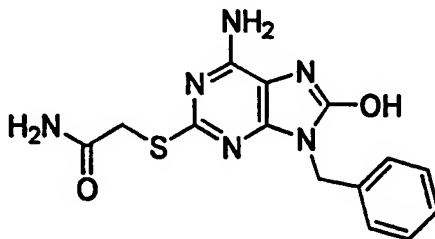
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン134mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100mg (0.72mmol)、2-ブロモエタノール0.052ml (0.73mmol)を順に加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物72mgを得た(46%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 6.52 (br s, 2H), 4.87 (s, 3H), 3.59 (q, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.12 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

実施例 45[(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリン)チオ]アセトアミド

15



6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチ

20

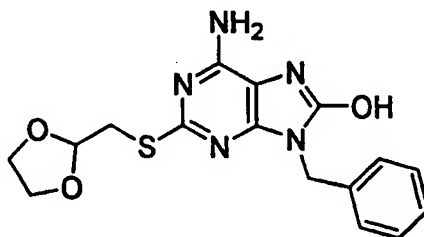
ル)チオプリン75mg (0.22mmol)に28%アンモニア/メタノール溶液を加えオ

ートクレーブ中で60℃で6時間加熱した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にメタノールを加え、結晶をろ取し、標題化合物64mg(89%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.07 (br s, 1H), 6.57 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.70 (s, 2H).

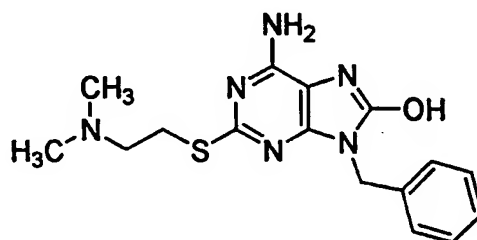
5 実施例 46

6-アミノ-9-ベンジル-2-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)チオ-8-ヒドロキシプリン



10 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg(0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム150mg(1.1mmol)、2-ブロモメチル-1,3-ジオキソラン0.11ml(1.1mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物73mgを得た(28%)。

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.57 (br s, 2H), 5.03 (t, 1H, $J = 4.6$ Hz), 4.87 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.28 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz).

実施例 476-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]チオプリン

5

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム300mg (2.2mmol)、2-ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩160mg

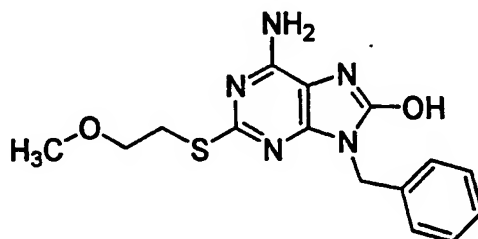
(1.1mmol)を順に加え、室温で11時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。

10 残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(10% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物9mgを得た(4%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.53 (br s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.11 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.14 (s, 6H).

実施例 48

15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチルチオ)プリン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1

20 34mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100

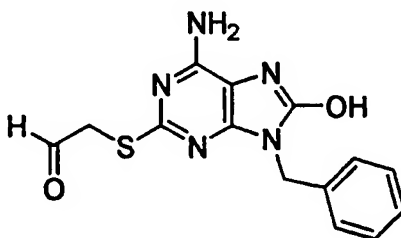
mg (0.72mmol)、2-クロロエチルメチルエーテル0.067ml (0.73mmol)を順に加え、室温で8時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物20mgを得た(12%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.55 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.22 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

実施例 49

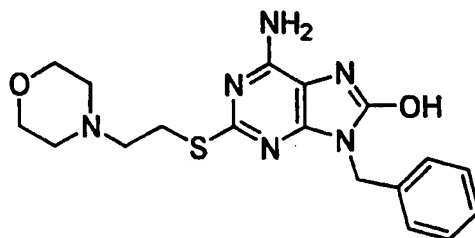
6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(ホルミルメチルチオ)プリン

10



- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)チオ-8-ヒドロキシプリン44mg (0.12mmol)を1mlの3.3N塩酸と4mlのテトラヒドロフランの混合溶媒に溶かし、70℃で7時間攪拌した。重曹水で中和した後、減圧下でテトラヒドロフランを留去した。析出した結晶をろ取、水洗、メタノール中リパルプし、標題化合物17mgを得た(44%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.14 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.60 (br s, 2H), 3.81 (s, 2H).

実施例 506-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-モルホリノエチル)チオプリン

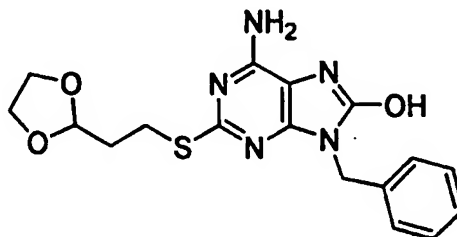
5

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム10
0 mg (0.72mmol)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩136 mg
(0.73mmol)を順に加え、室温で8時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残
10 渣をシリカゲルカラムクロマト精製(8% メタノール/クロロホルム)し、標題化
合物34 mgを得た(18%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.12 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.53 (br s, 2H), 3.51
(m, 4H), 3.11 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.34 (m, 4H).

実施例 51

15 6-アミノ-9-ベンジル-2-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチルチオ]-8-ヒドロキシプリン



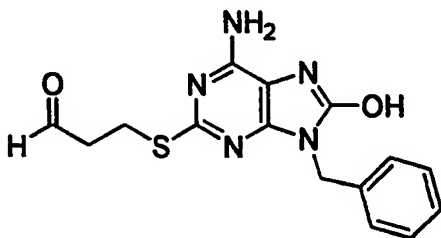
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン2
20 00 mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム150

mg (1.1mmol)、2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキソラン0.14ml (1.1mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物163mgを得た(60%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.10 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.52 (br s, 2H), 4.89 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 4.87 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 1.96 (m, 2H).

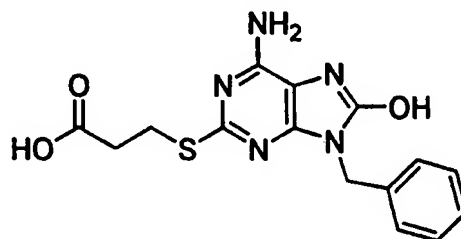
実施例 52

- 10 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ホルミルエチルチオ)-8-ヒドロキシブリン



- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]チオ-8-ヒドロキシブリン74mg (0.20mmol)を1mlの3.3N塩酸と4mlのテトラヒドロフランの混合溶媒に溶かし、70℃で6時間攪拌した。重曹水で中和した後、減圧下でテトラヒドロフランを留去し、析出物をろ取、シリカゲルカラムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物17mgを得た(44%)。

- 20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.55 (br s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.82 (t, 2H, J = 7.0 Hz).

実施例 533-(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリン)チオプロピオン酸

5

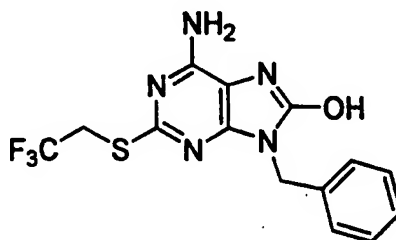
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム300mg (2.2mmol)、3-ヨードプロピオン酸220mg (1.1mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(20% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物38mgを得た(15%)。

10

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.27 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.55 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.17 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

実施例 546-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チオ]プリン

15



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1

20

34mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100

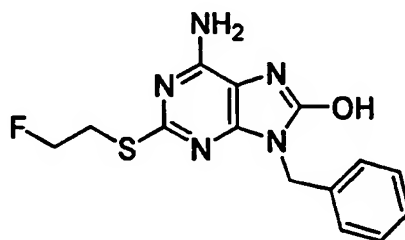
mg (0.7mmol)、2-ヨード-1,1,1-トリフルオロエタン0.07ml (0.73mmol)を順に加え、室温で8時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物20mgを得た(12%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.19 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.70 (br s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, $J = 10.5$ Hz).

実施例 55

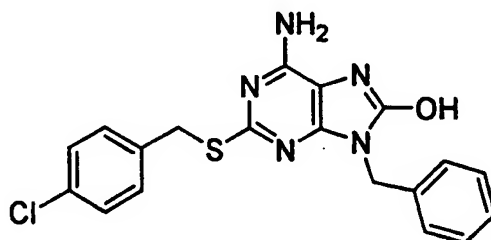
6-アミノ-9-ベンジル-2-[(2-フルオロエチル)チオ]-8-ヒドロキシプリン

10



- 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン134mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100mg (0.72mmol)、1-ブロモ-2-フルオロエタン0.05ml (0.7mmol)を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物100mgを得た(64%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.59 (br s), 4.88 (s, 2H), 4.63 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 4.46 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.31 (m, 4H).

実施例 566-アミノ-9-ベンジル-2-[(4-クロロベンジル)チオ]-8-ヒドロキシプリン

5

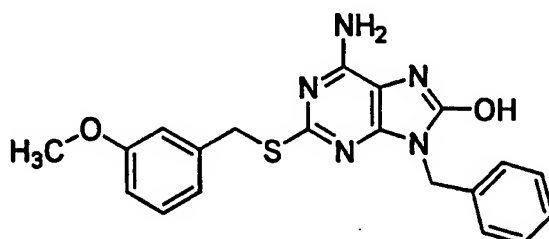
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(65ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72mmol)、4-クロロベンジルクロライド130 mg (0.81mmol)を順に加
え、室温で8時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物74 mgを得た
(38%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 7.29 (m, 9H), 6.59 (br s, 2H), 4.91
(s, 2H), 4.26 (s, 2H).

実施例 576-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシベンジル)チ
オ]プリン

15



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1

20

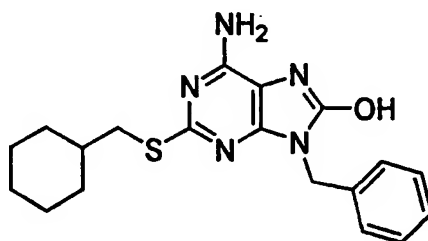
34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム10

0 mg (0.72mmol)、3-メトキシベンジルクロライド 0.1 ml (0.7mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 94 mg を得た(49%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.59 (br s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

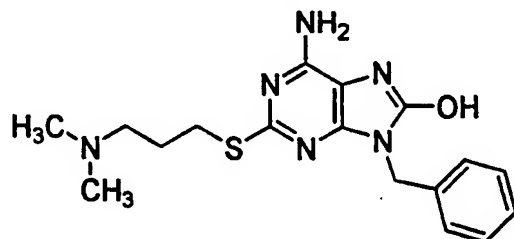
実施例 58

- 10 6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルメチルチオ-8-ヒドロキシプリン



- 15 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 34 mg (0.49mmol) のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム 100 mg (0.72mmol)、シクロヘキシルメチルブロマイド 0.1 ml (0.7mmol) を順に加え、室温で9時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 93 mg を得た(51%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.93 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.78 - 0.88 (m, 11H).

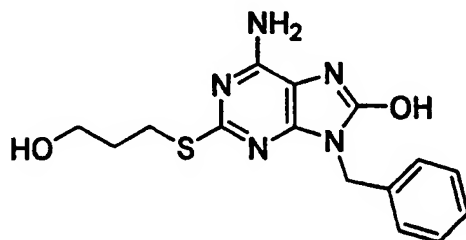
実施例 596-アミノ-9-ベンジル-2-[(3-ジメチルアミノプロピル)チオ]プリン

- 5 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム20
0mg (1.44mmol)、3-ジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩114mg
(0.72mmol)を順に加え、室温で9時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残
10 渣をシリカゲルカラムクロマト精製(14% メタノール/クロロホルム)し、標題
化合物13mgを得た(7%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.10 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.87
(s, 2H), 3.00 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.26 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.08 (s,
6H), 1.72 (m, 2H).

実施例 60

- 15 3-(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリニル)チオ-1- β -
ロパノール



- 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
20 34mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100

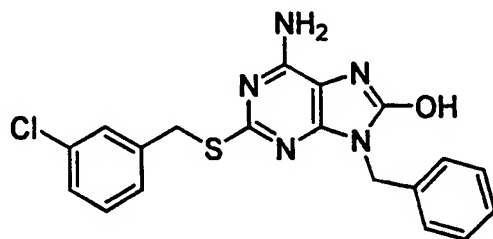
mg (0.72mmol)、3-ブromo-1-プロパノール0.07ml (0.7mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(4% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物64mgを得た(39%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.51 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.51 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.48 (q, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.75 (m, 2H).

実施例 61

6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-クロロベンジル)チオ-8-ヒドロキシプ

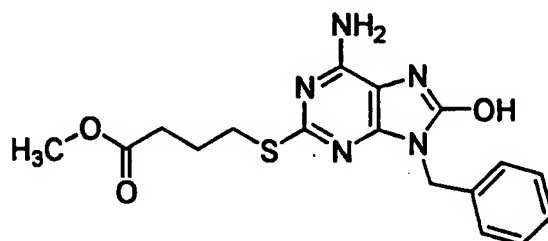
10 リン



- 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン134mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100mg (0.72mmol)、3-クロロベンジルクロライド0.09ml (0.7mmol)を順に加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物92mgを得た(47%)。

- 15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 6.61 (br s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (s, 2H).

20

実施例 626-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[3-(メトキシカルボニル)プロピル]チオプリン

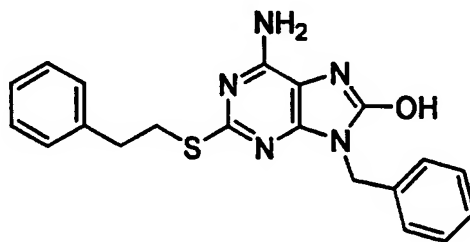
5

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン200mg (0.73mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム150mg (1.1mmol)、メチル-4-クロロブチレート0.13ml (1.1mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物97mgを得た(36%)。

10

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.11 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.53 (br s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.03 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.39 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.86 (m, 2H).

15

実施例 636-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(2-フェニルエチル)チオ]プリン

20

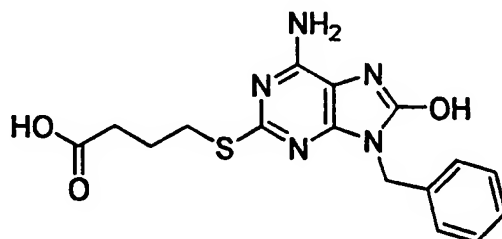
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン134mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100

mg (0.72mmol)、2-ブロモエチルベンゼン 0.10 ml (0.73mmol) を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 117 mg を得た(63%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.56 (br s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.89 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

実施例 64

4-(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリンル)チオ酪酸

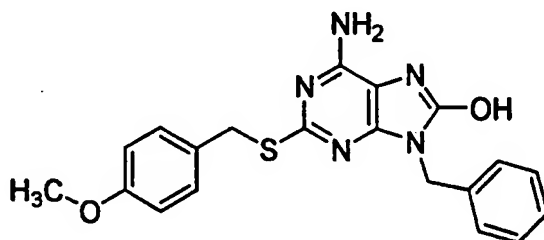


10

500 mg の水酸化ナトリウムのメタノール溶液 5 ml に 60 mg (0.16mmol) の 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(メトキシカルボニルプロピル)チオ]プリンを加え、5時間加熱還流した。2N塩酸と重曹水で中和した後、減圧下で溶媒を留去し、析出した結晶をろ取し、水洗し、標題化合物 5 mg

- 15 (9%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.31 (m, 5H), 6.90 (br s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).

実施例 656-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンジル)チ
オ]プリン

5

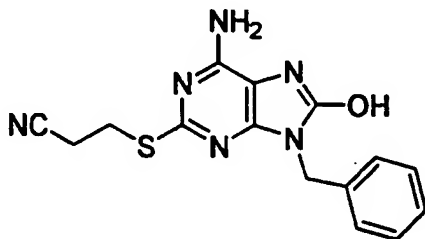
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72mmol)、4-メトキシベンジルクロライド0.098ml (0.72mmol)を
順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲ
ルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物80mg
を得た(41%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.13 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.73 (d, 2H, $J = 8.9$
Hz), 6.57 (br s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

実施例 66

15 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-シアノエチル)チオ-8-ヒドロキシプ
リン



20

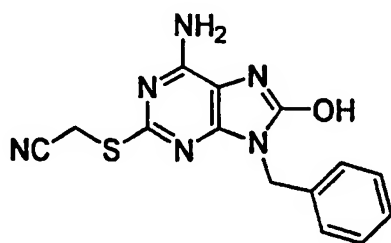
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100

mg (0.72mmol)、3-クロロプロピオニトリル65mg (0.73mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物72mgを得た(45%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.17 (br s, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.63 (br s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.24 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.88 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz).

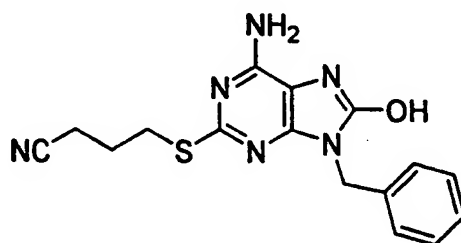
実施例 67

6-アミノ-9-ベンジル-2-シアノメチルチオ-8-ヒドロキシプリン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン150mg (0.55mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に炭酸カリウム81mg (0.59mmol)、クロロアセトニトリル44mg (0.59mmol)を順に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%アンモニア、5% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物58mgを得た(25%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.21 (br s, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 6.71 (br s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.15 (s, 2H).

実施例 686-アミノ-9-ベンジル-2-(3-シアノプロピル)チオ-8-ヒドロキシプ
リン

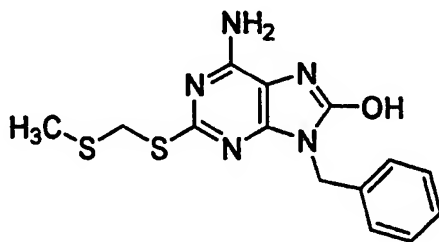
5

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
50mg (0.55mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に炭酸カリウム20
2mg (1.46mmol)、4-クロロブチロニトリル152mg (1.46mmol)を順
に加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加え、
クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去
した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、
標題化合物71mgを得た(29%)。

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.13 (br s, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.55 (br s, 2H),
4.91 (s, 2H), 3.08 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.91
(m, 2H).

15

実施例 696-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メチルチオメチル)チオプリン

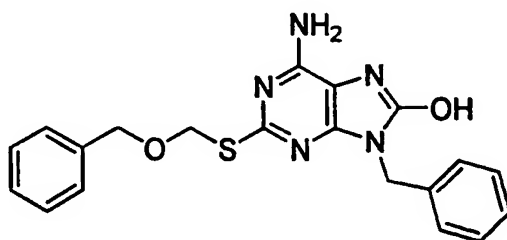
20

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34 mg (0.49 mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72 mmol)、クロロメチルメチルスルフィド0.06 ml (0.72 mmol)を順
5 に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲル
カラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物83 mgを
得た(51%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 6.59 (br s, 2H), 4.88
(s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).

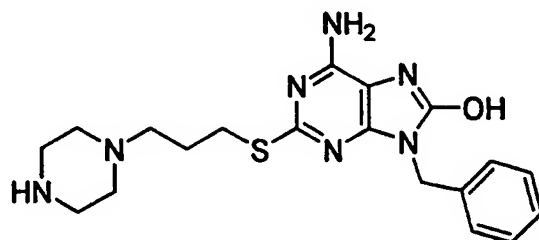
実施例 70

10 6-アミノ-9-ベンジル-2-(ベンジルオキシメチル)チオ-8-ヒドロキシ
プリン



組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
15 34 mg (0.49 mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100
mg (0.72 mmol)、ベンジルオキシメチルクロライド0.1 ml (0.7 mmol)を順に加
え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物90 mgを得た
(47%)。

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.15 (s, 1H), 7.30 (m, 10H), 6.61 (br s, 2H), 4.88
(s, 2H), 4.52 (s, 2H).

実施例 716-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]チオプリン

5

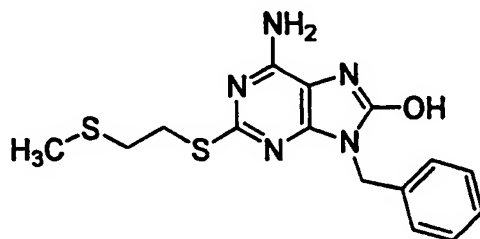
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン134mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100mg (0.72mmol)、1-(3-クロロプロピル)ピペラジン179mg (0.73mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(20% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物10mgを得た(5%)。

10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.31 (m, 5H), 6.62 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 6H), 2.43 - 2.37 (m, 6H), 1.76 (m, 2H).

実施例 72

15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[2-(メチルチオ)エチル]チオプリン



20

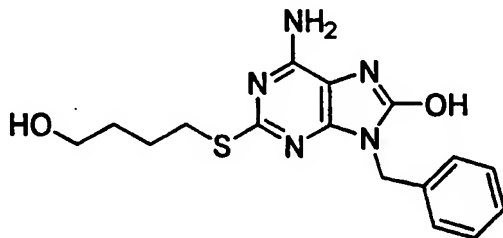
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン134mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム100

mg (0.72mmol)、クロロメチルエチルスルフィド0.08ml (0.7mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物28mgを得た(16%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

実施例 73

4-[(6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-プリン)チオ]ブタノール



10

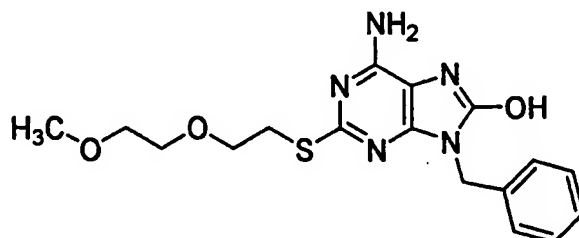
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン470mg (1.7mmol)のジメチルホルムアミド(80ml)懸濁液に炭酸カリウム350mg (2.5mmol)、4-クロロブタノール0.25ml (2.5mmol)を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(7% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物29mgを得た(5%)。

15

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.09 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.50 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.40 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.39 (q, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.67 - 1.48 (m, 4H).

実施例 74

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2- {[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]チオ} プリン



5

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン470 mg (1.7 mmol) のジメチルホルムアミド(100 ml) 懸濁液に炭酸カリウム350 mg (2.5 mmol)、1-(2-クロロエトキシ)-2-メトキシエタン1.04 g (2.6 mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(7% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物69 mg を得た(11%)。

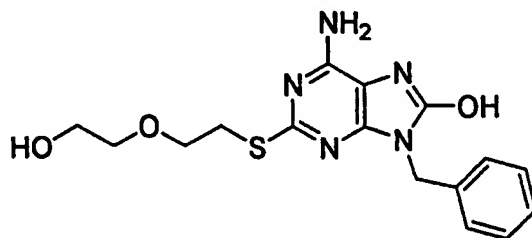
10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.58 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.49 (t, 2H, $J = 2.6$ Hz), 3.40 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.22 (s, 3H), 3.18 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

15

実施例 75

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2- {[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]チオ} プリン



20

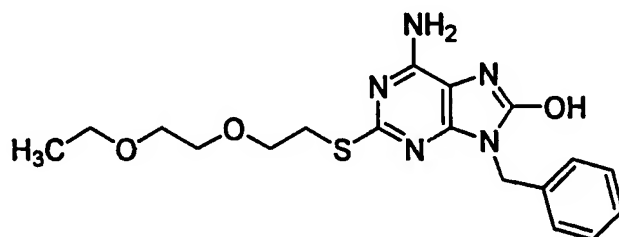
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン4

70 mg (1.7 mmol) のジメチルホルムアミド(100ml)懸濁液に炭酸カリウム 350 mg (2.5 mmol)、2-(2-クロロエトキシ)エタノール 0.27 ml (2.6 mmol) を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(7% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 159 mg を得た(27%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.59 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.19 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

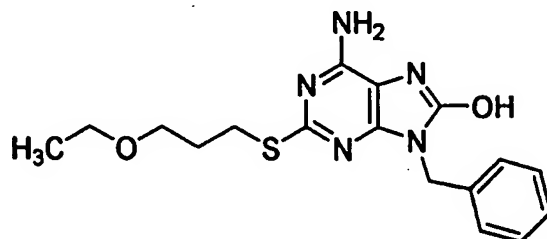
実施例 76

10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-[[2-(2-エトキシエトキシ)エチル]チオ}プリン



15 組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 470 mg (1.7 mmol) ジメチルホルムアミド(100ml)懸濁液に炭酸カリウム 350 mg (2.5 mmol)、1-エトキシ-2-(2-プロモエトキシ)エタン 505 mg (2.6 mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 147 mg を得た(22%)。

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.11 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.58 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.51 - 3.36 (m, 6H), 3.18 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.07 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz).

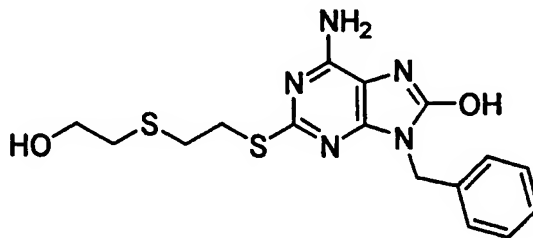
実施例 776-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(3-エトキシプロピル)チ
オプリン

5

組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
80 mg (0.65mmol)のジメチルホルムアミド(60ml)懸濁液に炭酸カリウム150
mg (1.1mmol)、3-エトキシプロピルp-トルエンスルホネート280 mg
(1.1mmol)を順に加え、室温で4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残
10 渣をシリカゲルカラムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、標題化
合物69 mgを得た(30%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.09 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.51 (br s, 2H), 4.87
(s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 3.03 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 1.83 (m, 2H),
1.08 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

15

実施例 786-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-{[2-(2-ヒドロキシエチ
ルチオ)エチル]チオ}プリン

20

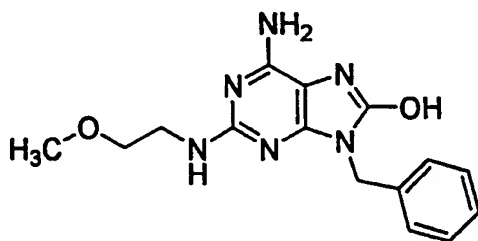
組成の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン1
34 mg (0.49mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)懸濁液に炭酸カリウム100

mg (0.73mmol)、2-(2-クロロエチル)チオエタノール 170 mg (1.2mmol) を順に加え、室温で24時間攪拌した。2N塩酸と28%アンモニア水を順に加え、クロロホルム抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(5% メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 17 mg を得た(6%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.53 (br s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.53 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.18 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 2.63 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz).

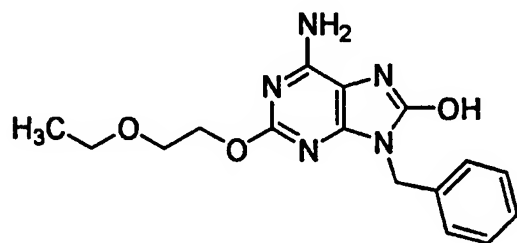
実施例 79

10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)アミノプリン



15 6-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)アミノプリン 26 mg (0.079mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を室温下7時間攪拌した。反応液を28%アンモニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、標題化合物 18 mg を得た(73%)。

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 9.66(1H, br s), 7.34-7.26(5H, m), 6.14(1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.05(2H, br s), 4.80(2H, s), 3.39-3.34(4H, m), 3.22(3H, s).

実施例 806-アミノ-9-ベンジル-2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシプリン

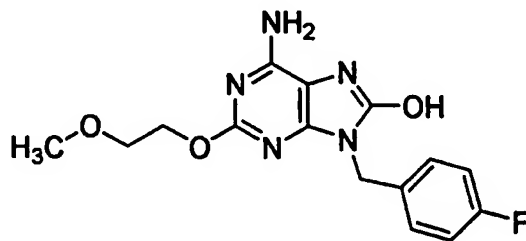
5

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-エトキシエトキシ)-8-メトキシプリン 110 mg (0.32 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を室温下 12 時間攪拌した。反応液を減圧乾固した後、28%アンモニア水を加え、析出物をろ取し、標題化合物 88 mg を得た (84%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.98 (1H, br s), 7.35-7.23 (5H, m), 6.48 (2H, br s), 4.86 (2H, s), 4.25 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

実施例 816-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

15



20 6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン 49 mg (0.14 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を室温下 12 時間攪拌した。反応液を減圧乾固した後、28%アンモニア水を加え、析出物を

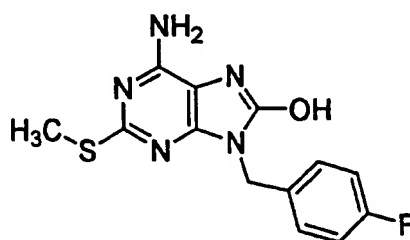
ろ取り、標題化合物 36 mg を得た (77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.97 (1H, br s), 7.35 (2H, m), 7.14 (2H, m), 6.48 (2H, br s), 4.84 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.28 (3H, s).

5

実施例 82

6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メチルチオプリン

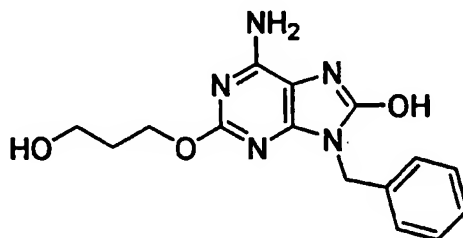


10

6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン 200 mg (0.687 mmol) のメタノール (20 ml) 懸濁液に炭酸カリウム 190 mg (1.37 mmol)、ヨウ化メチル 975 mg (6.87 mmol) を順に加え室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 3% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 63 mg を得た (30%)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 10.11 (1H, br s), 7.37 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.53 (2H, br s), 4.87 (2H, s), 2.43 (3H, s).

実施例 8 36-アミノ-9-ベンジル-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-8-ヒドロキシ
プリン

5

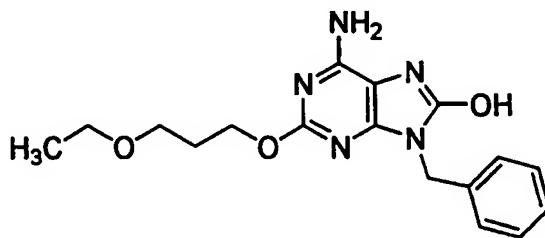
6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-8-メトキシプリン 83 mg (0.25 mmol) の濃塩酸 5 ml 溶液を室温下 4 時間攪拌した。反応液を 28% アンモニア水で中和し、析出物をろ取し、水洗し、標題化合物 40 mg を得た (51%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.95 (1H, br s), 7.30 (5H, m), 6.45 (2H, br s), 4.85 (2H, s), 4.50 (1H, t, $J = 5.0\text{ Hz}$), 4.20 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.51 (2H, q, $J = 5.0\text{ Hz}$), 1.79 (2H, m).

実施例 8 46-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(3-エトキシプロポキシ)プ
リン

15



6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-エトキシプロポキシ)-8-メトキシプリン 149 mg (0.417 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を室温下 12 時間攪拌した。

20

反応液を減圧乾固し、アンモニア水を加え、析出物をろ取し、標題化合物 112

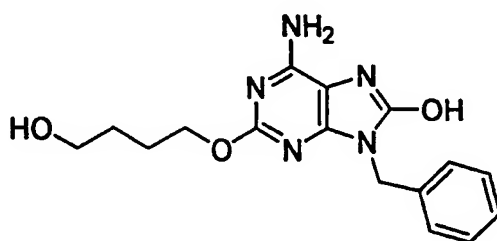
mgを得た(78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.97 (1H, br s), 7.31–7.23 (5H, m), 6.45 (2H, br s), 4.84 (2H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.38 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.85 (2H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

5

実施例 85

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)プリン



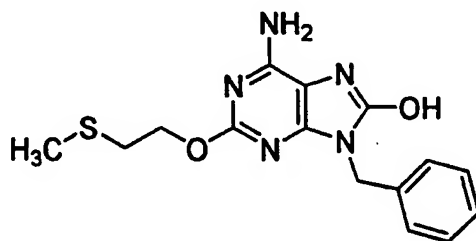
10

6-アミノ-9-ベンジル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-8-メトキシプリン 114 mg (0.332 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を室温下 12 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣にアンモニア水を加え、析出物をろ取し、標題化合物 80 mg を得た(73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.95 (1H, br s), 7.33–7.24 (5H, m), 6.45 (2H, br s),

15

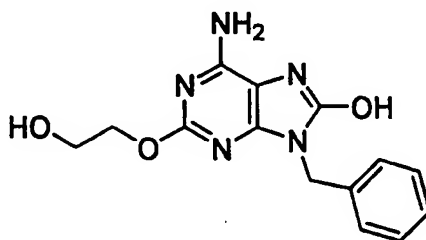
4.85 (2H, s), 4.43 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.42 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.50 (2H, m).

実施例 866-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メチルチオエトキシ)プリン

5

ナトリウム 110 mg (4.78 mmol) の 2-メチルチオエタノール 3 ml 溶液に 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロ-8-メトキシプリン 190 mg (0.56 mmol) を加え、90℃で2時間加熱した。反応液に 2N 塩酸と 28% アンモニア水を順に加えて 3% メタノール/クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (3% -メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 59 mg を得た (27%)。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.97 (1H, s), 7.30 (5H, m), 6.49 (2H, br s), 4.85 (2H, s), 4.30 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.10 (3H, s).

10

実施例 876-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)プリン

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-8-メトキシプリン 70 mg (0.22 mmol) の濃塩酸 5 ml 溶液を室温下5時間攪拌した。反応液を

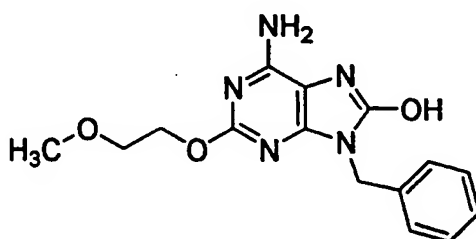
20

28%アンモニア水で中和し、析出物を濾取、水洗することにより、標題化合物 38mgを得た(57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.89 (1H, br s), 7.30 (5H, m), 6.46 (2H, br s), 4.85 (2H, s), 4.79 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.65 (2H, m).

5 実施例 88

6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

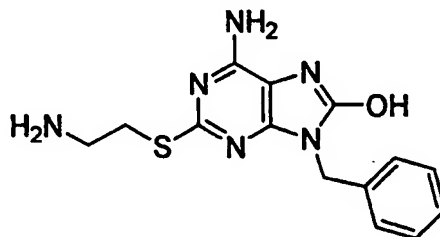


10 6-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン 21mg (0.064mmol)の濃塩酸 20ml 溶液を室温下5時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に28%アンモニア水を加え、析出物をろ取し、水洗し、標題化合物 17mgを得た(84%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.97 (1H, br s), 7.35-7.23 (5H, m), 6.48 (2H, br s), 4.86 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.58 (2H, t, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.27 (3H, s).

実施例 89

6-アミノ-2-(2-アミノエチルチオ)-9-ベンジル-8-ヒドロキシプリン



6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-フタルイミドエチル

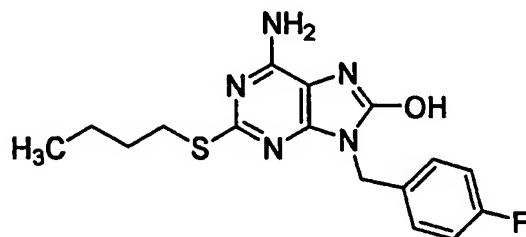
チオ)プリン 78 mg (0.18 mmol) の 1 M-ヒドラジン 1 水和物 10 ml 懸濁液を室温で 9 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に 2 N 塩酸を加え、不溶物を濾去した。濾液を 28 % アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾固し、標題化合物 4 mg を得た (7%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.31 (7H, m), 6.53 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 3.05 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$).

実施例 90

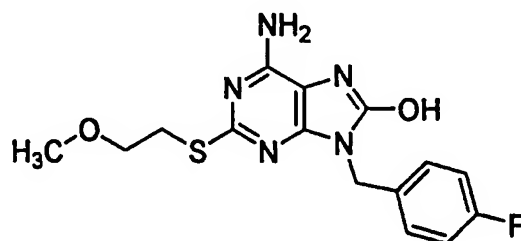
6-アミノ-2-ブチルチオ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシプリン

10



- 6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-チオプリン 200 mg (0.687 mmol) と炭酸カリウム 190 mg (1.37 mmol) のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に臭化 n-ブチル 941 mg (6.87 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2 % メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 38 mg を得た (16%)。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.10 (1H, br s), 7.35 (2H, m), 7.14 (2H, m), 6.51 (2H, br s), 4.87 (2H, s), 3.00 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.56 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$).
- 20

実施例 916-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチルチオ)プリン

5

6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-チオプリン200 mg (0.687mmol)と炭酸カリウム190 mg (1.37mmol)のジメチルホルムアミド10 ml 溶液に2-メトキシエチルクロライド649 mg (6.87mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を2%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物50 mgを得た(21%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:10.12(1H, br s), 7.34(2H, m), 7.15(2H, m), 6.56(2H, br s), 4.87(2H, s), 3.51(2H, t, J = 6.8Hz), 3.24(3H, s), 3.20(2H, t, J = 6.8Hz).

15

実施例 92インターフェロン生合成誘導活性

<実験方法>

1)動物

20 C3H/HeJ系マウスの雄性(5-8週齢)を使用(日本クレア(株)より入手)

2)試薬

MEM(阪大微研)、FCS(GIBCO社製またはfiltron社製)、DMSO(カライテス)

3)被験化合物

被験化合物をそれぞれ1 mg 程度、正確に秤量し、ジメチルスルホキシド (DMSO) で溶解し、被験化合物の1または10 mMの溶液を作製する。この溶液を更に培地 (MEM+10%FCS) で500倍に希釈してサンプル液として使用した。

4) 脾細胞および培養上清の調製

- 5 マウス2〜3匹を1週間予備飼育した後、脾臓を摘出した。PBS (−) 溶液中で、脾臓よりピペッティングにより、均一な細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液を遠心し (1200rpm, 5min., 4℃)、上清を除去した。氷冷0.2%食塩水4 ml を加えて素早く懸濁させ、30秒後に氷冷1.6%食塩水4 ml を加えて遠心し、上清を除去した。PBS (−) 溶液10 ml を加えて懸濁し、遠心後上清を除去した。
- 10 培地 (MEM+10%FCS) 10 ml を加えて懸濁し、遠心後上清を除去した。更に、培地5 ml で懸濁させ、細胞数を調整した (トリパンプルー染色、 2×10^6 cells/ml)。得られた細胞調整液を24ウェルプレートに注入 (0.5ml/well) した後、それぞれにサンプル液0.5 ml / ウェルを加えて、インキュベート (37℃、5%炭酸ガス) を24時間行った。培養上清をろ過 (0.22 μ m) し、バイオアッセイサンプルとして、−20℃で保存した。
- 15 アッセイサンプルとして、−20℃で保存した。

5) 培養上清中のインターフェロン- α の定量

- 単層培養したL細胞 (大日本製薬 (株)) をトリプシン処理し、直ちに培地を加え、ピペッティングにより、細胞懸濁液を調整する (4×10^5 cell/ml)。96ウェルプレート (住友ベークライト社製) の全ウェルに細胞懸濁液を100 μ l ずつ注入し、約6時間インキュベートした (37℃、5%炭酸ガス)。
- 20 希釈プレートで段階希釈された標準マウスIFN (Lee Bio Molec. Res. 社製) と上記バイオアッセイサンプルをアッセイプレートに50 μ l ずつ添加する。なお、未感染細胞対照群およびウイルス感染対照群には、培地のみ50 μ l を添加する。
- 25 約18時間インキュベートした後、アッセイプレートの培養液を除去した。希釈されたウシ水泡性口内炎ウイルス液 (家畜衛生試験所より分与のウイルスをBHK細胞でクローニング (3.7×10^8 PFU/ml) し、その原液を300倍に希釈する) を、ウイルス未感染対照群を除く全てのウェルに100 μ l ずつ添加した。ウイルス未感染対照群には培地のみ100 μ l 添加した。

約48時間インキュベート後、アッセイプレート上のウイルス液を吸引除去した。全ウェルに染色液(ニュートラルレッド)を50 μ lずつ添加し、45分間インキュベートした。染色液を吸引除去し、PBS(-)でウェル内を洗浄した。

PBS(-)の除去後、UVランプを10時間照射し、ウイルスを不活性化する。

- 5 0.1MNaH₂PO₄と99.5%エタノールの1:1混合液を100 μ lずつ各ウェルに添加し、プレートミキサーで約5分間攪拌した。その後、プレートリーダーで540nmの吸光度を測定した。

6)測定結果

- 10 結果を表1に示す。本発明化合物はインターフェロンの生合成誘導活性を有する。なお、表示に示す薬剤濃度は最終濃度を意味する。

表1

インターフェロン誘導活性

実施例番号	インターフェロン誘導活性(IU/ml)	
	(0.1 μ M)	(1 μ M)
1	93	46
16	111	26
24	3	34
25	92	50
30	80	19
42	21	13
43	18	17
44	33	14
48	28	14
54	47	18
60	31	12
66	40	23
67	36	20
79	7	18
80	25	18
81	21	18
82	29	18
88	47	26

実施例 93

マウスリンパ節細胞からのサイトカイン産生に対する作用

<実験方法>

1) 動物

- 5 BALB/cマウスは日本チャールスリバー(横浜)より購入し、8週令の雌を使用した。

2) 培地

- RPMI 1640倍地「ダイゴ」(日本製薬(東京))に56℃、30分にて非働
化した牛胎児血清(Fetal Bovine Serum, Characterized; Code No. A-1115-L,
10 HyClone Lab., Logan, Utah)を10%、2-メルカプトエタノール(Sigma, St
Louis, MO, Code No. M-6250)を50mMとなるように添加して使用した。

3) 被験化合物

被験化合物はDMSO(ナカライテスク(京都)Code No. 11J)にて、100mM
となるように溶解し、培地により最終濃度まで希釈した。

- 15 4) 感作およびリンパ節細胞調製

KLH 0.2mgをフロイント完全アジュバント(Difco Lab., Detroit,
Michigan, Code No. 3113-60-5)とともにマウス足蹠皮下に注射した(0.1ml)。1
0日後に膝窩リンパ節を摘出し、細胞浮遊液を調製した。

5) 抗原刺激によるサイトカイン産生

- 20 リンパ節細胞浮遊液(5×10^6 cells/ml)にKLH(0.1mg/ml)および薬剤を添加
し、37℃、5%CO₂存在下で4日間培養(Corning 25850, 0.15ml/well)後、
上清中に産生されるサイトカインを特異的なELISA法により定量した。

- 代表的なTh2タイプサイトカインとしてインターロイキン4(IL-4)およびイ
ンターロイキン5(IL-5)を、代表的なTh1タイプサイトカインとしてインターフ
エロンγ(IFN-γ)を定量した。
25

6) 定量法(ELISA法)

IL-4の定量は、以下に示すELISA法にて行った。1次抗体として、ラ
ット抗マウスIL-4抗体(Pharmingen, San Diego, CA, Code No. 18031D,
0.5mg/ml)を炭酸緩衝液にて250倍希釈し、50ml/ウェルずつ96ウェルプレ

ート(Falcon 3912, Becton Dickinson and company, Franklin Lakes, NJ)にまき、一晚4℃にてコートした。その後、プレートは、3%BSAを含むPBS(-)にてブロッキングした(200ml/ウェル)。プレートをリンスし、乾燥後、使用時まで-20℃にて保存した。培養上清を50ml/wellずつ播き、室温にて4時間インキュベートした。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-4(Pharmin-

5 Code No. 19231W)を使用した。

プレートをリンスしたのち、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-4抗体(Pharmin-

10 Code No. 18042D, 0.5mg/ml)を0.1%BSAを含むPBS(-)にて500倍希釈したものを加え(100ml/ウェル)、室温にて1時間インキュベートした。結合した二次抗体は、ストレプトアビジンアルカリフォスファターゼ(Kirkegaard & Perry Lab., Gaithersburg, MD, Code No. 15-30-00)(0.25mg/ml, 100ml/ウェル)により検出した。37℃、1時間インキュベートした後、プレートをリンスし、PNPP基質(p-ニトロフェニルリン酸ニナトリウム、ナカライテスク)(1mg/ml, 100ml/ウェル)を加えて発色させた。測定にはマイクロプレートリーダー(MTP-120 Microplatereader, Corona Electric)を用いた(波

15 長415nm)。

IFN- γ の定量には、1次抗体としてラット抗マウスIFN- γ 抗体(Pharmin-

20 Code No. 18181D, 0.5mg/ml)、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIFN- γ 抗体(Pharmin-

Code No. 18112D, 0.5mg/ml)を用いて同様の方法で行った。検量線作成のため、リコンビナントマウスIFN- γ (Pharmin-

Code No. 19301U)を使用した。

IL-5の定量には、1次抗体としてラット抗マウスIL-5抗体(Pharmin-

San Diego, CA, Code No. 18051D, 0.5mg/ml)、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-5抗体(Pharmin-

25 Code No. 18062D, 0.5mg/ml)を用いて同様の方法で行った。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-5(Pharmin-

Code No. 19241W)を使用した。実験は三回行い、平均値を求めた。

IL-4についての試験結果を表2に示す。

表 2

I L - 4 産生阻害活性

実施例番号 (薬剤濃度 10 μ M)	残存IL-4産生量		阻害活性 (%)
	(ng/ml)	(残存率%)	
1	2.67	31.1	68.9
2	3.81	41.3	58.7
3	1.63	11.7	88.3
4	3.81	39.1	60.9
5	5.98	69.1	30.9
7	5.24	53.8	46.2
8	4.98	53.9	46.1
11	5.84	68.1	21.9
12	3.89	45.4	54.6
15	3.44	40.1	59.9
16	4.75	51.4	48.6
17	5.25	56.9	43.1
18	6.47	70.1	29.9
19	1.73	12.7	87.3
20	3.38	32.1	67.9
21	3.86	28.4	71.6
22	2.22	16.3	83.7
23	2.56	18.8	81.2
26	6.64	68.0	32.0
32	6.78	25.4	74.6
36	5.22	49.6	50.4
42	2.12	7.9	92.1
48	1.89	7.7	96.3
81	1.50	6.1	93.9
88	2.84	10.7	89.3
89	3.00	28.5	71.5

5 実施例 94

TNCB誘発マウス接触過敏症反応に対する化合物の作用

<実験方法>

1) 動物

BALB/cは日本チャールスリバー株式会社(神奈川)より6週令のメスのマウスを購入し、7日間予備飼育した後に使用した。

2)感作及び惹起方法

マウス腹部を剪毛し、7% 2,4,6-トリニトロクロルベンゼン(TNCB)(東京化成、東京)のアセトン溶液を0.1ml/headで塗布し感作した(day 0)。6日後にエーテル麻酔下で1% TNCBアセトン溶液を左耳介の表裏に10mlずつ塗布し惹起した。

3)薬物投与方法

アセトンに溶解あるいは均一に懸濁した後、被験薬剤を左耳介の表裏に10mlずつ塗布した。投与は惹起の1時間前に1回で行った。陽性コントロールとして副腎皮質ホルモン：ベタメサゾン(Betamethasone)(和光純薬、大阪)を用いた。

4)耳介肥厚測定法

ハプテン(TNCB)塗布直前と塗布の24時間後に、エーテル麻酔下で両耳の厚さをDial thickness gauge (Mitutoyo、東京)で測定した。耳介肥厚値は、(塗布した左耳の厚さ)-(塗布しない右耳の厚さ)で表示した。耳介肥厚抑制率は、 $\{1 - [(薬剂投与群の24時間値の耳介肥厚値) - (薬剂投与群のpre値の耳介肥厚値)] / [(アセトン基剤群の24時間値の耳介肥厚値) - (アセトン基剤群のpre値の耳介肥厚値)]\} \times 100$ で表示した。

<結果>

結果を表3に示す。

アセトン基剤群と比較して、本発明の化合物の投与により、惹起24時間後の皮膚肥厚反応の抑制作用が確認された。

このTNCB誘発マウス接触過敏症反応は、ヒトの接触性皮膚炎の非常に良好な動物モデルと考えられている。

この結果は、本発明の化合物がヒトの接触性皮膚炎に対する予防・治療薬としての作用を有していることを示している。

表 3

実施例番号	投与量	抑制率(%)	標準誤差(%)
1	0.4mg/ear	79.0	3.7
20	0.4mg/ear	74.7	8.1
30	0.4mg/ear	37.3	8.6
32	0.4mg/ear	45.1	16.2
42	0.4mg/ear	59.7	7.5
44	0.4mg/ear	71.2	2.4
54	0.4mg/ear	63.1	1.6
58	0.4mg/ear	64.4	10.4
60	0.4mg/ear	85.0	7.6
81	0.4mg/ear	79.0	5.2
88	0.4mg/ear	39.1	10.4
90	0.4mg/ear	80.3	3.2
ベタメサゾン	0.001mg/ear	91.0	2.2
アセトン基剤		0.0	9.8

実施例 955 TNCB誘発マウス接触過敏症反応に対する作用

<実験方法>

実施例79の化合物について、実施例94と同様の方法で実験を行った。

<結果>

結果を表4に示す。

- 10 アセトン基剤群と比較して、実施例79の化合物の投与により、惹起24時間後の皮膚肥厚反応の抑制作用が確認された。

このTNCB誘発マウス接触過敏症反応は、ヒトの接触性皮膚炎の非常に良好な動物モデルと考えられている。

- 15 この結果は、実施例79の化合物がヒトの接触性皮膚炎に対する予防・治療薬としての作用を有していることを示している。

表 4

実施例番号	投与量	抑制率(%)	標準誤差(%)
79	0.4mg/ear	68.9	2.3
ベタメサゾン	0.001mg/ear	64.4	5.3
アセトン基剤		0.0	4.5

実施例 9 65 アラキドン酸誘発耳介肥厚反応に対する作用

<実験方法>

1) 動物

BALB/c マウス(雌、6週令)を日本チャールズリバー(神奈川)より購入し、7週令まで予備飼育し使用した。

10 2) 薬剤投与方法

実施例 4 4 の化合物を秤量後、アセトン(関東化学、東京)に 20 mg/ml の濃度に懸濁した。ジエチルエーテル麻酔下でマウス左耳介の表裏に 10 μ l ずつ懸濁液を塗布した。

コントロール群としてアセトンを左耳介の表裏に 10 μ l ずつ塗布したマウスを用意した。

2) アラキドン酸塗布

実施例 4 4 の化合物あるいはアセトンを塗布して 2 時間後に 10 %アラキドン酸(CAYMAN CHEMICAL, Michigan)を左耳介の表裏に 10 μ l ずつ塗布した。

3) 皮内反応の測定

20 10 %アラキドン酸塗布 1 時間後にジエチルエーテル麻酔下でDial Thickness Gage(Mitutoyo、東京)で左右両耳介の厚さを測定した。

耳介肥厚値は、(塗布した左耳の厚さ) - (塗布しない右耳の厚さ) で表示した。耳介肥厚抑制率は、 $\{1 - [(薬剂投与群の1時間値の耳介肥厚値) - (薬剂投与群のpre値の耳介肥厚値)] / [(アセトン基剤群の1時間値の耳介肥厚値) - (アセトン基剤群のpre値の耳介肥厚値)]\} \times 100$ で表示した。

<結果>

結果を表5に示した。

アセトン基剤群と比較して、実施例44の化合物の投与により、惹起1時間後の皮膚肥厚反応が抑制された。

この結果から本発明の化合物がアラキドン酸により誘発される皮膚炎症を抑制する作用を示すことが確認された。

乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症および皮膚癌等を含む多くの皮膚炎症疾患において、アラキドン酸代謝産物である、プロスタグランジン類、ロイコトリエン類およびヒドロキシエイコサテトラエン酸等の炎症メディエーターが関与することが示されている。

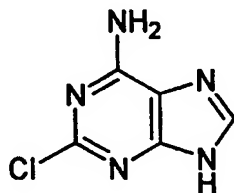
本発明の化合物がこれらアラキドン酸代謝産物に因る各種皮膚疾患に対する治療薬剤として有用であることが示された。

表5

実施例番号	投与量	抑制率(%)	標準誤差(%)
44	0.4mg/ear	94.03	5.97
アセトン基剤		0.00	25.37

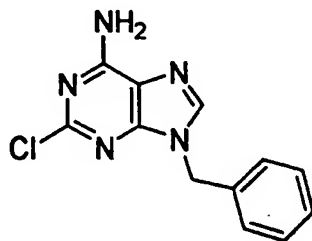
参考例 1

6-アミノ-2-クロロプリン



2,6-ジクロロプリン 0.5 g (2.7 mmol) を30%アンモニアメタノール溶液に溶解し、オートクレーブ中で12時間、100℃に加熱した。溶液を濃縮し、標題化合物を得た。このサンプルはさらに精製することなく次の反応に用いることができる。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.13 (1H, s), 7.66 (2H, br s).

参考例 26-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン

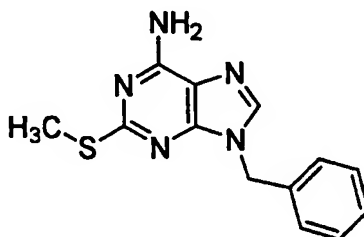
- 5 6-アミノ-2-クロロプリン 295 mg と炭酸カリウム 0.55 g (4.0 mmol) の DMF 10 ml 懸濁液に、ベンジルブロマイド 0.17 ml (1.4 mmol) を加えて、室温で、4 時間攪拌した。懸濁液を減圧で濃縮し、その残渣に食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (5% メタノール/クロロホルム) し、エタノールで再結晶し、標題化合物を 200 mg 得た (58%)。
- 10

融点: 216-218°C

UV λ_{max} (EtOH): 265.7 nm

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, br s), 7.31 (5H, m), 5.34 (2H, s).

15 参考例 3

6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルチオプリン

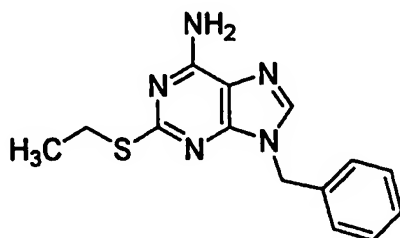
- 20 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.39 mmol) とナトリウムメチルチオラート 270 mg (3.9 mmol) の DMF 10 ml 混合液を 1

10℃で、3.5時間加熱攪拌した。反応液に食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を64mg得た(61%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63(1H, s), 7.34(5H, m), 5.45(2H, br s), 5.31(2H, s), 2.58(3H, s).

参考例 4

6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルチオプリン

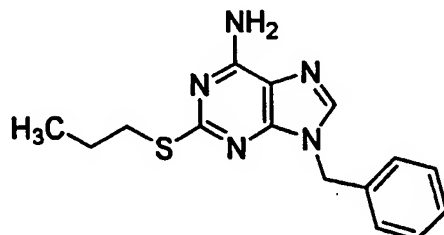


10

水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)300mg(7.5mmol)のジメチルホルムアミド(DMF)10ml懸濁液に、エタンチオール2ml(27mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg(0.39mmol)を順次添加した。混合液を3.5時間、110℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を90mg得た(82%)。

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(1H, s), 7.33(5H, m), 5.91(2H, br s), 5.29(2H, s), 3.17(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

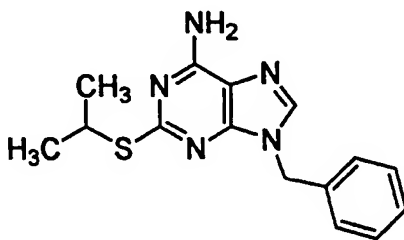
参考例 56-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルチオプリン

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 917 mg (23mmol)のDMF 50 ml 懸濁液に、プロパンチオール 5.0 ml (55mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロプリン 500 mg (1.9mmol)を順次添加した。混合液を110℃で、2.5時間加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を505 mg 得た(87%)。
- 10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(1H, s), 7.32(5H, m), 6.09(2H, br s), 5.28(2H, s), 3.14(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.76(2H, m), 1.03(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 6

- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-プロピルチオ)プリン



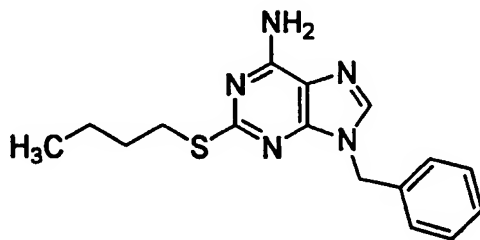
- 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 300 mg (7.5mmol)のDMF 10 ml 懸濁液に、2-プロパンチオール 1.0 ml (11mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロプリン 160 mg (0.62mmol)を順次添加した。混合液を2.5時
- 20

間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を112mg得た(61%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(1H, s), 7.32(5H, m), 5.49(2H, br s), 5.29(2H, s), 3.98(1H, m), 1.43(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

参考例 7

6-アミノ-9-ベンジル-2-ブチルチオプリン

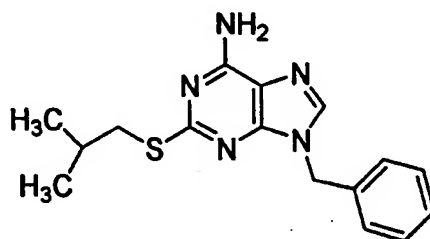


10

6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン310mg (1.2mmol)とナトリウムブチルチオラート670mg (6.0mmol)のDMF30ml混合液を4.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を194mg得た(52%)。

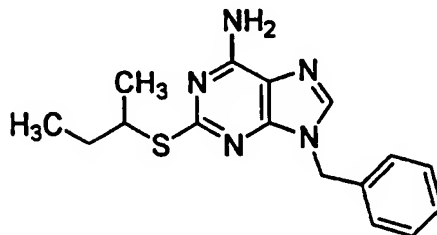
15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63(1H, s), 7.35(5H, m), 5.54(2H, br s), 5.29(2H, s), 3.17(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72(2H, m), 1.48(2H, m), 0.93(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

参考例 86-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-ブチルチオ)プリン

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)300mg (7.5mmol)のDMF 10ml懸濁液に、2-メチルプロパン-1-チオール1ml (11mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg (0.77mmol)を順次添加した。混合液を5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を76mg得た(31%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63(1H, s), 7.32(5H, m), 5.46(2H, br s), 5.29(2H, s), 3.08(d, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.00(1H, m), 1.04(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

参考例 96-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルチオ)プリン

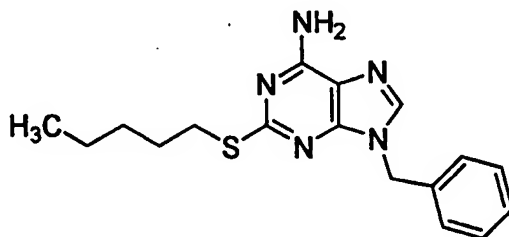
- 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)300mg (7.5mmol)のDMF 10ml懸濁液に、2-ブタンチオール1ml (11mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg (0.77mmol)を順次添加した。混合液を5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機
- 20

層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 85mgを得た(35%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.63(1H, s), 7.32(5H, m), 5.46(2H, br s), 5.29(2H, s),
 5 3.85(1H, m), 1.75(2H, m), 1.42(3H, d, J= 6.9Hz), 1.03(3H, t, J= 7.6Hz).

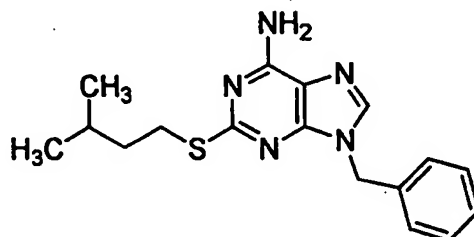
参考例 10

6-アミノ-9-ベンジル-2-ペンチルチオプリン



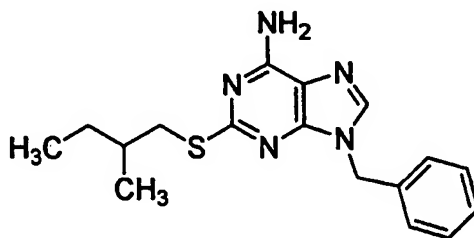
10 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 277mg (6.9mmol)のDMF 10ml
 懸濁液に、1-ペンタンチオール 2ml (16mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-
 2-クロロプリン 100mg (0.39mmol)を順次添加した。混合液を4時間、11
 0℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫
 酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカ
 15 ゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を10
 2mg得た(81%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.64(1H, s), 7.33(5H, m), 5.77(2H, br s), 5.29(2H, s),
 3.16(2H, t, J= 7.3Hz), 1.75(2H, m), 1.33-1.46(4H, m), 0.89(3H, t, J=
 7.3Hz).

参考例 116-アミノ-9-ベンジル-2-(3-メチルブチル)チオプリン

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)300mg(7.5mmol)のDMF10ml懸濁液に、3-メチルブタン-1-チオール1ml(8.0mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg(0.77mmol)を順次添加した。混合液を2.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、
- 10 標題化合物を120mg得た(48%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.63(1H, s), 7.32(5H, m), 5.44(2H, br s), 5.29(2H, s), 3.17(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.64(3H, m), 0.94(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

参考例 126-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メチルブチル)チオプリン

- 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)300mg(7.5mmol)のDMF10ml懸濁液に、2-メチルブタン-1-チオール1ml(8.0mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg(0.77mmol)を順次添加した。混合液を
- 20

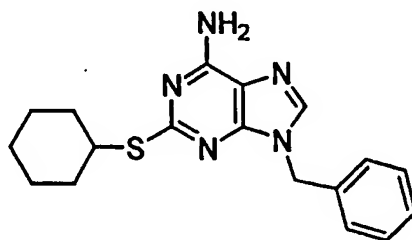
4.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を80mg得た(32%)。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63(1H, s), 7.32(5H, m), 5.50(2H, br s), 5.30(2H, s), 3.26(1H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99(1H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 1.78(1H, m), 1.55(1H, m), 1.28(1H, m), 1.02(3H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 0.92(3H, t, $J=11.8\text{Hz}$).

参考例 13

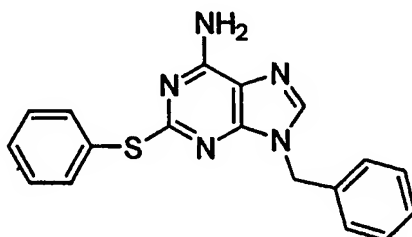
6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルチオプリン

10



水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)256mg(6.4mmol)のDMF10ml懸濁液にシクロヘキサントチオール2ml(16mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg(0.39mmol)を順次添加した。混合液を3.5時間、15 100℃で加熱した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を112mg得た(86%)。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65(1H, s), 7.33(5H, m), 5.86(2H, br s), 5.28(2H, m), 3.75-3.87(1H, m), 2.11-2.17(2H, m), 1.25-1.67(8H, m).

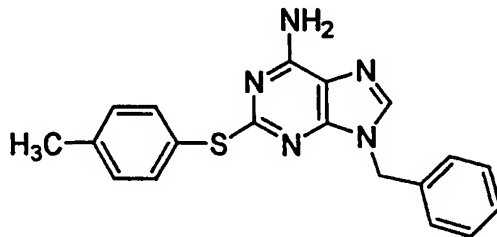
参考例 146-アミノ-9-ベンジル-2-フェニルチオプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とナトリウムチオフェノラート 2 g (15mmol) の DMF 12 ml 混合液を 7.5 時間、100℃ で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (0.5% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物を
- 10 228 mg 得た (89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.65–7.70 (3H, m), 7.41–7.45 (3H, m), 7.28–7.33 (3H, m), 7.15–7.20 (2H, m), 5.54 (2H, br s), 5.09 (2H, s).

参考例 156-アミノ-9-ベンジル-2-(p-トリルチオ)プリン

15



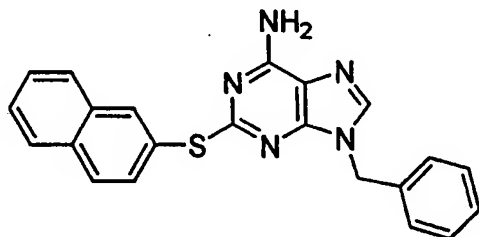
- 水素化ナトリウム (60% 鉱油混合物) 300 mg (7.5mmol) の DMF 10 ml 懸濁液に p-トリルエンチオール 1.9 g (15mmol) と 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.39mmol) を順次添加した。混合液を 3 時間、100℃ で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を
- 20

硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を124mg得た(93%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.62(1H, s), 7.55(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15-7.31(7H, m), 5.61(2H, br s), 5.10(2H, s), 2.40(3H, s).

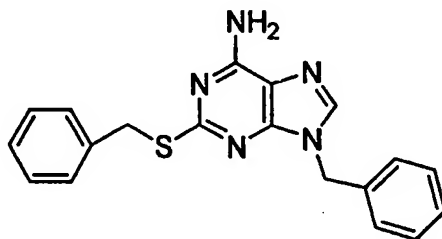
参考例 16

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ナフチルチオ)プリン



水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)800mg(20mmol)のDMF20ml懸濁液に2-ナフタレンチオール3.8g(24mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg(0.77mmol)を順次添加した。混合液を10.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を244mg得た(83%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.17(1H, s), 7.52-7.92(7H, m), 7.06-7.30(5H, m), 5.63(2H, br s), 5.04(2H, s).

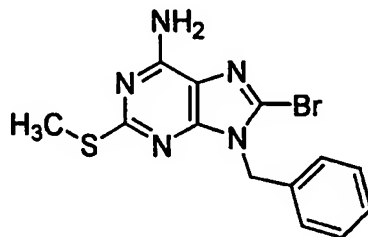
参考例 176-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルチオプリン

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 410mg (10mmol)のDMF 10ml懸濁液に α -トルエンチオール 1.7ml (14mmol)と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロプリン 100mg (0.39mmol)を順次添加した。混合液を4.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を97mg得た(73%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64(1H, s), 7.22-7.45(10H, m), 5.48(2H, br s), 5.31(2H, s), 4.43(2H, s).

参考例 18

- 15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-メチルチオプリン



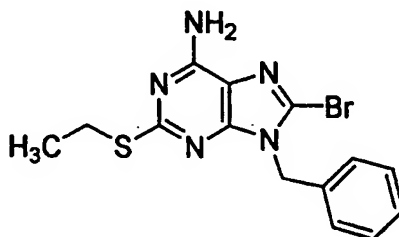
- 6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルチオプリン 100mg (0.37mmol)と臭素 0.5mlの塩化メチレン 100ml溶液を3時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を10mg得た(8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.34(5\text{H}, \text{m}), 5.64(2\text{H}, \text{br s}), 5.33(2\text{H}, \text{s}), 2.57(3\text{H}, \text{s})$.

参考例 19

5 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-エチルチオプリン

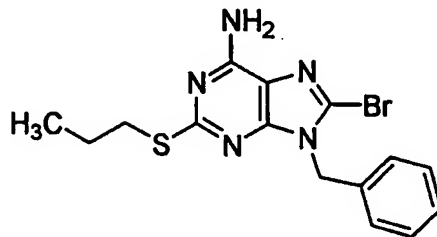


10 6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルチオプリン214mg (0.75mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン100ml溶液を7時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を43mg得た(16%)。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.32(5\text{H}, \text{m}), 5.82(2\text{H}, \text{br s}), 5.32(2\text{H}, \text{s}), 3.16(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 1.39(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz})$.

参考例 20

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-プロピルチオプリン

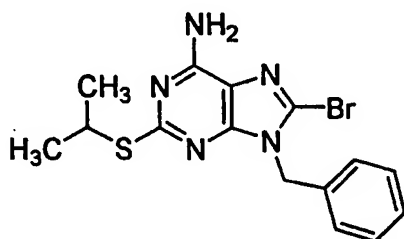


6-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルチオプリン 290 mg (0.97 mmol) と臭素 0.7 ml の塩化メチレン 160 ml 溶液を 4.5 時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物を 58 mg 得た (16%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.35 (5H, m), 5.70 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 3.13 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.76 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

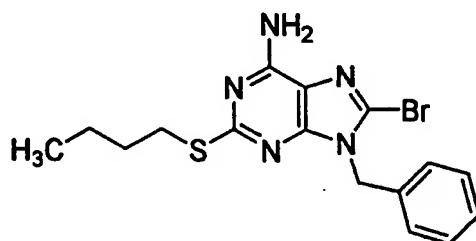
参考例 21

10 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(iso-プロピルチオ)プリン



6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-プロピルチオ)プリン 60 mg (0.20 mmol) と臭素 0.4 ml の塩化メチレン 85 ml 溶液を 2 時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物を 20 mg 得た (26%)。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.34 (5H, m), 5.72 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 3.96 (1H, m), 1.42 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

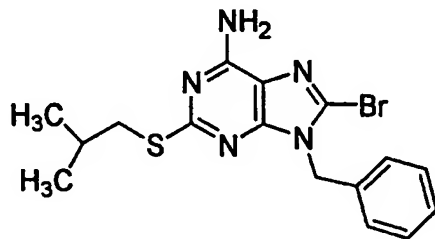
参考例 226-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ブチルチオプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-ブチルチオプリン 163 mg (0.52mmol) と臭素 0.6 ml の塩化メチレン 180 ml 溶液を 4.5 時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物を 35 mg 得た (17%)。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34 (5H, m), 5.81 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 3.15 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72 (2H, m), 1.45 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

参考例 236-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(iso-ブチルチオ)プリン

15

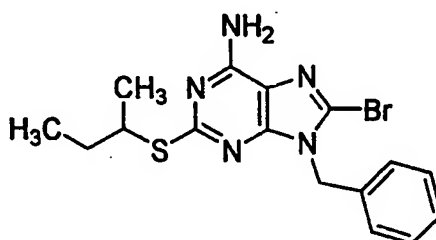


- 6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-ブチルチオ)プリン 60 mg (0.19mmol) と臭素 0.4 ml の塩化メチレン 85 ml 溶液を 2 時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカ
- 20

ゲルカラムクロマト精製(クロロホルム)し、標題化合物を20mg得た(27%)。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.34(5H, m), 5.59(2H, br s), 5.32(2H, s), 3.07(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.96(1H, m), 1.04(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

参考例 24

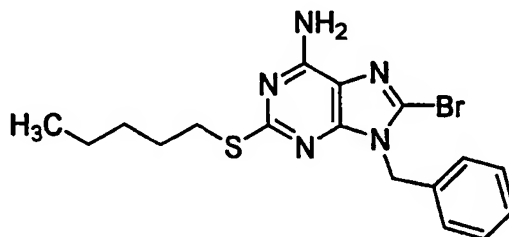
5 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(sec-ブチルチオ)プリン



6-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルチオ)プリン60mg
 (0.19mmol)と臭素0.4mlの塩化メチレン85ml溶液を2時間、室温で攪拌
 10 した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(クロロホルム)し、標題化合物を53mg得た(71%)。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.34(5H, m), 5.45(2H, br s), 5.32(2H, s), 3.83(1H, m), 1.63(2H, m), 1.42(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.03(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

15 参考例 25

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ペンチルチオプリン



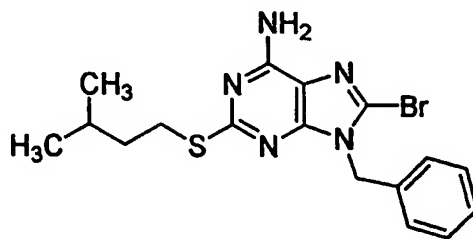
6-アミノ-9-ベンジル-2-ペンチルチオプリン260mg (0.79mmol)と
 20 臭素0.5mlの塩化メチレン100ml溶液を7時間、室温で攪拌した。反応

液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を49mg得た(15%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.33(5H, m), 5.95(2H, br s), 5.31(2H, s), 3.14(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.74(2H, m), 1.27-1.47(4H, m), 0.88(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 26

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(3-メチルブチル)チオプリン

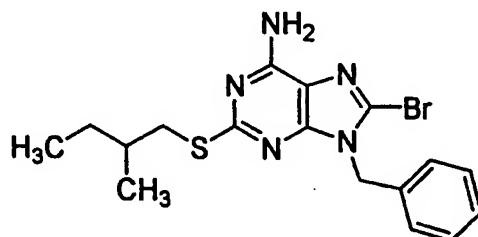


10

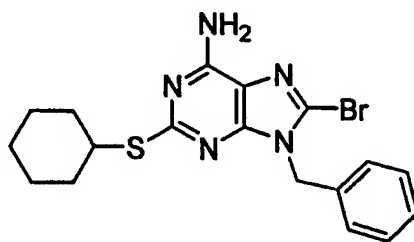
6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-メチルブチル)チオプリン260mg (0.79mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン100ml溶液を7時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を49mg得た(15%)。

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.33(5H, m), 5.52(2H, br s), 5.30(2H, s), 3.15(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 1.61-1.76(3H, m), 0.92(6H, t, $J=6.2\text{Hz}$).

参考例 276-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-メチルブチル)チオプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メチルブチル)チオプリン 60 mg
 (0.18 mmol) と臭素 0.4 ml の塩化メチレン 90 ml 溶液を 7 時間、室温で攪拌
 した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫
 酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物を 39
 10 mg 得た (53%)。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33 (5H, m), 5.44 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 3.24 (1H, q, J =
 7.9 Hz), 2.98 (1H, q, J = 7.3 Hz), 1.75 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.28 (1H, m),
 1.01 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

参考例 2815 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-シクロヘキシルチオプリン

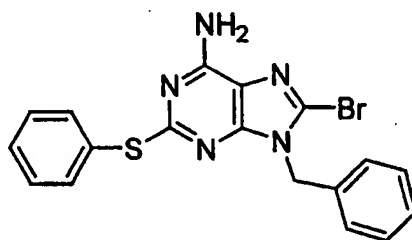
- 6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルチオプリン 178 mg
 (0.52 mmol) と臭素 0.4 ml の塩化メチレン 90 ml 溶液を 7 時間、室温で攪拌
 20 した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫

酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を86mg得た(40%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.30-7.45(5H, m), 5.69(2H, br s), 5.31(2H, s), 3.80(1H, m), 2.10(2H, m), 1.25-1.78(8H, m).

参考例 29

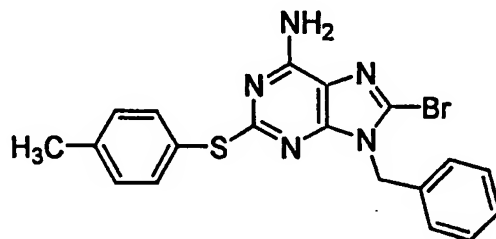
6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-フェニルチオプリン



10 6-アミノ-9-ベンジル-2-フェニルチオプリン95mg(0.28mmol)と臭素0.4mlの塩化メチレン150ml溶液を4.5時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を25mg得た(22%)。

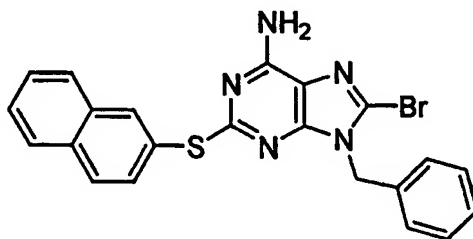
15

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.65-7.68(2H, m), 7.42-7.44(3H, m), 7.20-7.28(5H, m), 5.49(2H, br s), 5.09(2H, s).

参考例 306-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(p-トリルチオ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(p-トリルチオ)プリン 86 mg (0.37 mmol)
と臭素 0.4 ml の塩化メチレン 120 ml 溶液を 4 時間、室温で攪拌した。反
応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネ
シウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマト精製 (0.5% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物を 20 mg
10 得た (19%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.55 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.20–7.28 (7H, m), 5.40 (2H, br s),
5.10 (2H, s), 2.41 (3H, s).

参考例 316-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-ナフチルチオ)プリン

15

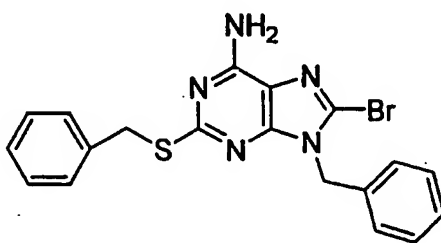
- 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ナフチルチオ)プリン 221 mg
(0.58 mmol) と臭素 0.4 ml の塩化メチレン 160 ml 溶液を 5.5 時間、室温で
攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層
20 を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を118mg得た(44%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.42(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80–7.87(3H, m), 7.52–7.66(2H, m), 7.04–7.21(6H, m), 5.56(2H, br s), 5.00(2H, s).

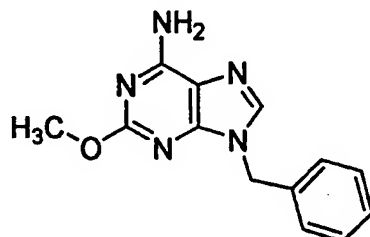
5 参考例 32

6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルチオ-8-ブロモプリン

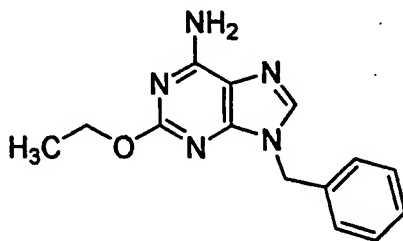


10 6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルチオプリン176mg (0.51mmol)と臭素1mlの塩化メチレン160ml溶液を4時間、室温で攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(0.5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物を19mg得た(9%)。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.21–7.39(10H, m), 5.50(2H, br s), 5.33(2H, s), 4.41(2H, m).

参考例 336-アミノ-9-ベンジル-2-メトキシプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とナトリウムメチラート 208 mg (3.85mmol) のメタノール 20 ml 溶液を加熱還流下 30 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 151 mg を得た (77%)。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.05 (1H, s), 7.37-7.25 (7H, m), 5.26 (2H, s), 3.81 (3H, s).

参考例 346-アミノ-9-ベンジル-2-エトキシプリン

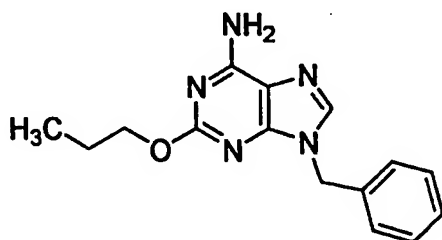
- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とナトリウムエチラート 262 mg (3.85mmol) のエタノール 20 ml 溶液を加熱還流下 20 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 151 mg を得た
- 20

(73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.04(1H, s), 7.37–7.21(7H, m), 5.25(2H, s), 4.25(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

参考例 35

5 6-アミノ-9-ベンジル-2-プロポキシプリン

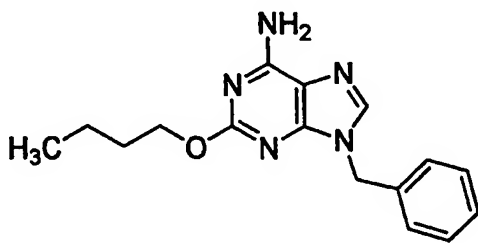


6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とナトリウムプロピレート 316 mg (3.85mmol) の 1-プロパノール 20 ml 溶液を加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 162 mg を得た (74%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.04(1H, s), 7.37–7.21(7H, m), 5.26(2H, s), 4.16(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.68(2H, m), 0.95(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 36

6-アミノ-9-ベンジル-2-ブトキシプリン



20

6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とナトリウム

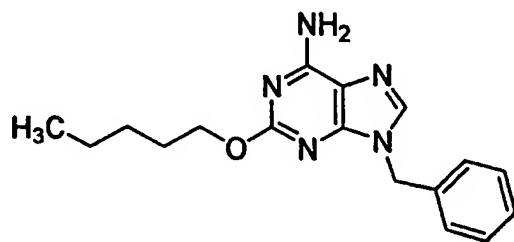
5 ウムプチラート 370 mg (3.85mmol) の 1-ブタノール 20 ml 溶液を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 131 mg を得た (54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.03 (1H, s), 7.37-7.21 (7H, m), 5.25 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 37

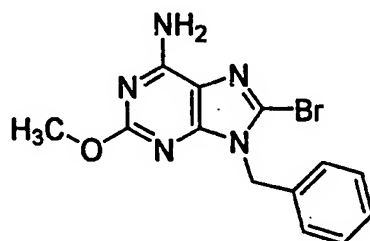
6-アミノ-9-ベンジル-2-ペントキシプリン

10



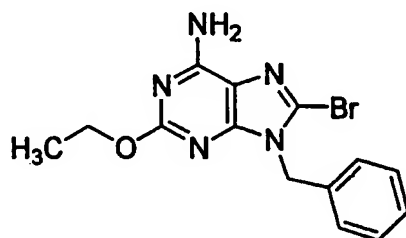
15 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 150 mg (0.58mmol) とナトリウムペンチラート 318 mg (2.89mmol) の 1-ペンタノール 50 ml 溶液を 130℃ に加熱下 5 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 103 mg を得た (57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.03 (1H, s), 7.37-7.25 (5H, m), 7.20 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.67 (2H, m), 1.33 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

参考例 386-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-メトキシプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-メトキシプリン 118 mg (0.46 mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温下 5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 1% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 90 mg を得た (58%)。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.48 (2H, br s), 7.39–7.24 (5H, m), 5.26 (2H, s), 3.82 (3H, s).

参考例 396-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-エトキシプリン

15

- 6-アミノ-9-ベンジル-2-エトキシプリン 143 mg (0.53 mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温下 5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 1% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 42 mg を得た (23%)。

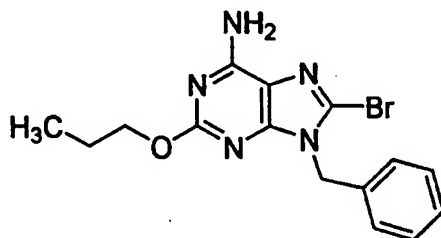
20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.43 (2H, br s), 7.38–7.24 (5H, m), 5.25 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

参考例 40

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-プロポキシプリン

5



6-アミノ-9-ベンジル-2-プロポキシプリン 134 mg (0.473 mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温下 5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 1% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 55 mg を得た (32%)。

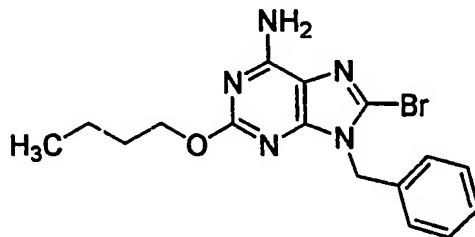
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.43 (2H, br s), 7.38–7.23 (5H, m), 5.25 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 41

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ブトキシプリン

15



6-アミノ-9-ベンジル-2-ブトキシプリン 120 mg (0.404 mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温下 5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減

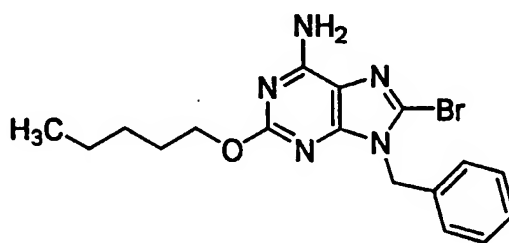
20

圧乾固した。残渣を1%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物97mgを得た(64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.44(2H, br s), 7.37-7.23(5H, m), 5.26(2H, s), 4.21(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.64(2H, m), 1.39(2H, m), 0.91(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

5 参考例 42

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ペントキシプリン



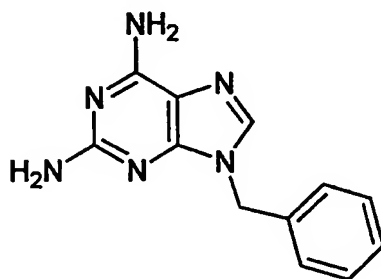
6-アミノ-9-ベンジル-2-ペントキシプリン95mg (0.305mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン100ml溶液を室温下1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を1%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物78mgを得た(82%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.42(2H, br s), 7.37-7.22(5H, m), 5.25(2H, s), 4.19(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.66(2H, m), 1.33(4H, m), 0.88(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

15

参考例 43

2,6-ジアミノ-9-ベンジルプリン



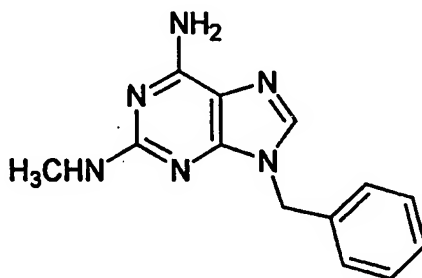
20

2,6-ジアミノプリン5.00g (33.3mmol)と炭酸カリウム6.91g

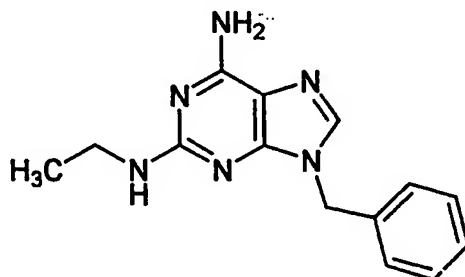
(50.0mmol)のDMF 250ml懸濁液に、ベンジルブロマイド8.55g (50.0mmol)を加えて室温下5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(5%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物1.56gを得た(19%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:7.78 (1H, s), 7.36-7.21 (5H, m), 6.69 (2H, br s), 5.80 (2H, br s), 5.19 (2H, s).

参考例 44

6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルアミノプリン



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg (0.77mmol)と40%メチルアミン-メタノール溶液50mlをオートクレーブ中120℃で20時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物163mgを得た(83%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:7.78 (1H, s), 7.36-7.26 (5H, m), 6.68 (2H, br s), 6.20 (1H, q, J= 4.8Hz), 5.19 (2H, s), 2.76 (3H, d, J= 4.8 Hz).

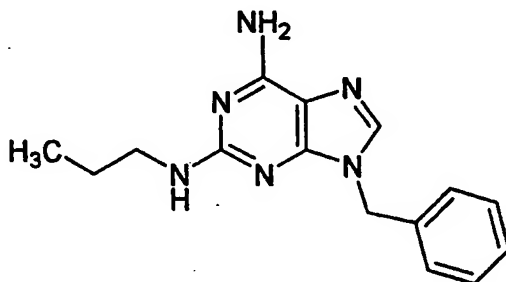
参考例 456-アミノ-9-ベンジル-2-エチルアミノプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とエチルアミン水溶液 50 ml をオートクレーブ中 120℃ で 20 時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (2%-メタノール/クロロホルム) し、標
- 10 題化合物 147 mg を得た (71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.78 (1H, s), 7.36-7.26 (5H, m), 6.65 (2H, br s), 6.22 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 3.26 (2H, m), 1.09 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$).

参考例 466-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルアミノプリン

15



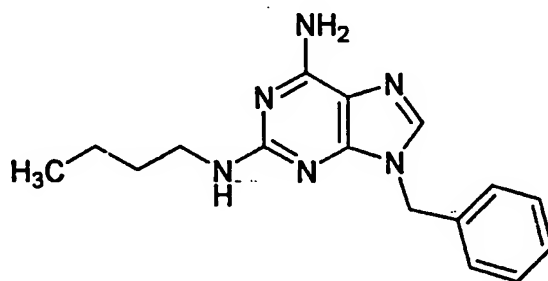
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) とプロピルアミン 228 mg (3.85mmol) のメタノール溶液 50 ml をオートクレーブ中 120℃ で 10 時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリ

ウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物99mgを得た(91%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.64 (2H, br s), 6.25 (1H, t, J= 5.7Hz), 5.17 (2H, s), 3.18 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.87 (3H, t, J= 7.5Hz).

参考例 47

6-アミノ-9-ベンジル-2-ブチルアミノプリン

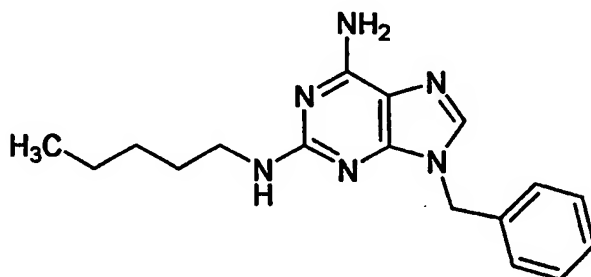


10

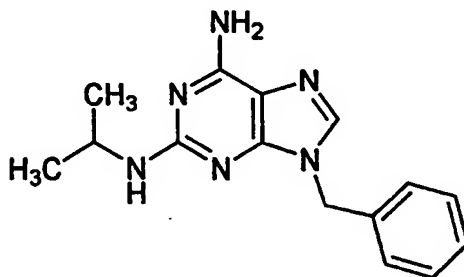
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol)とブチルアミン282mg (3.85mmol)のメタノール溶液50mlをオートクレーブ中120℃で10時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物113mgを得た(99%)。

15

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.82 (1H, s), 7.34-7.26 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 6.34 (1H, t, J= 6.2Hz), 5.18 (2H, s), 3.24 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.31 (2H, m), 0.88 (3H, t, J= 7.3Hz).

参考例 486-アミノ-9-ベンジル-2-ペンチルアミノプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) とペンチルアミン 336 mg (3.85mmol) の 1-ブタノール懸濁液 10 ml をオートクレーブ中、100℃で10時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (2% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 83 mg を得た (70%)。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.79 (1H, s), 7.32-7.26 (5H, m), 6.62 (2H, br s), 6.21 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 3.25-3.18 (2H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 1.30-1.26 (4H, m), 0.86 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$).

参考例 4915 6-アミノ-9-ベンジル-2-(i s o-プロピルアミノ)プリン

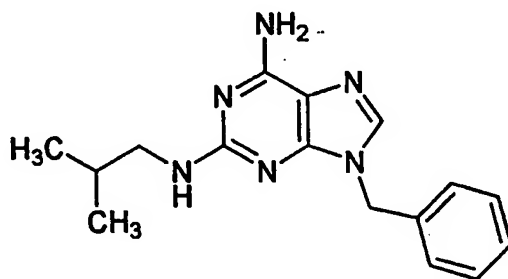
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) とイソプロピルアミン 228 mg (3.85mmol) の 1-ブタノール懸濁液 10 ml をオート

クレープ中、100℃で10時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物89mgを得た(82%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.36-7.26 (5H, m), 6.62 (2H, br s), 6.00 (1H, d, J= 8.9Hz), 5.17 (2H, s), 4.10-3.98 (1H, m), 1.11 (6H, d, J= 6.6Hz).

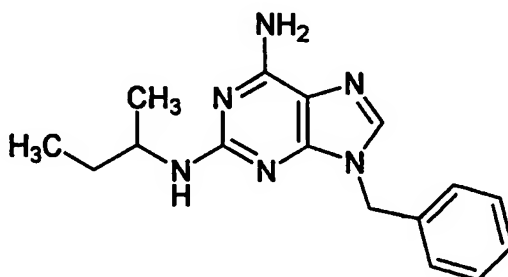
参考例 50

10 6-アミノ-9-ベンジル-2-(i s o-ブチルアミノ)プリン



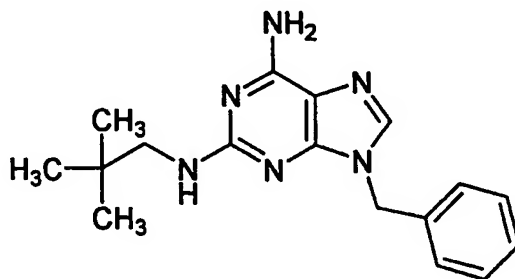
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol)とイソブチルアミン282mg (3.85mmol)のn-ブタノール懸濁液10mlをオートクレープ中、100℃で10時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物89mgを得た(78%)。

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.62 (2H, br s), 6.28 (1H, t, J= 6.0Hz), 5.17 (2H, s), 3.07 (2H, dd, J= 6.0, 6.0Hz), 1.89-1.79 (1H, m), 0.87 (6H, d, J= 6.8Hz).

参考例 5 16-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルアミノ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) と sec-ブチルアミン 282 mg (3.85mmol) の 1-ブタノール懸濁液 10 ml をオートクレーブ中、100℃で10時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 71 mg を得た(62.8%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.60 (2H, br s), 5.97 (1H, d, J= 8.4Hz), 5.17 (2H, s), 3.90-3.85 (1H, m), 1.54-1.38 (2H, m), 1.08 (3H, d, J= 6.4Hz), 0.85 (3H, t, J= 7.3Hz).

15 参考例 5 26-アミノ-9-ベンジル-2-(2,2-ジメチルプロピル)アミノプリン

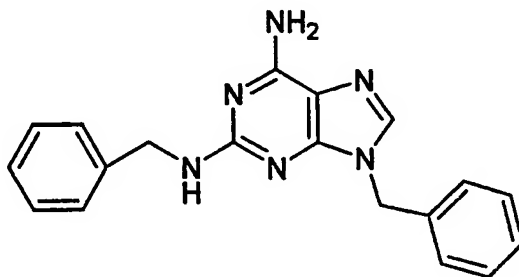
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) とネオ

ペンチルアミン 336 mg (3.85mmol) の 1-ブタノール懸濁液 10 ml をオート
クレープ中、100℃で10時間加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に1N
水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムク
5 ロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 88 mg を得た(7
4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.78 (1H, s), 7.32-7.24 (5H, m), 6.61 (2H, br s), 6.08
(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 3.15 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.87 (9H, s).

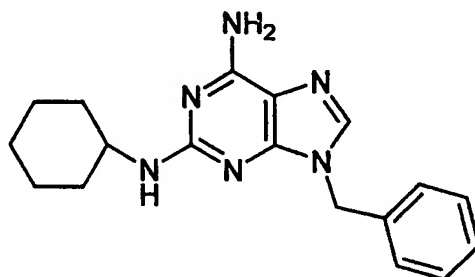
参考例 53

10 6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルアミノプリン



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とベンジ
ルアミン 825 mg (7.70mmol) の 1-ブタノール溶液 10 ml を、8時間、加熱
15 還流した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、
クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶
媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/ク
ロロホルム)し、標題化合物 171 mg を得た(67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.80 (1H, s), 7.34-7.15 (10H, m), 6.86 (1H, t, $J=$
20 6.4Hz), 6.69 (2H, br s), 5.15 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

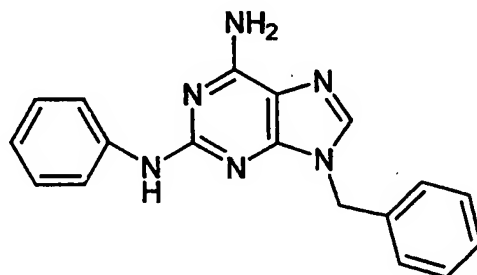
参考例 546-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルアミノプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) とシクロヘキシルアミン 764 mg (7.70mmol) の 1-ブタノール溶液 10 ml を 60 時間、加熱還流した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (2% メタノール / クロロホルム) し、標題化合物 115 mg を得た (46%)。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.79 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.60 (2H, br s), 6.00 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 3.71 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.31-1.14 (5H, m).

参考例 55

- 15 6-アミノ-2-アニリノ-9-ベンジルプリン



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) とアニリン 359 mg (3.85mmol) の 1-ブタノール溶液 10 ml を 20 時間、加熱還流

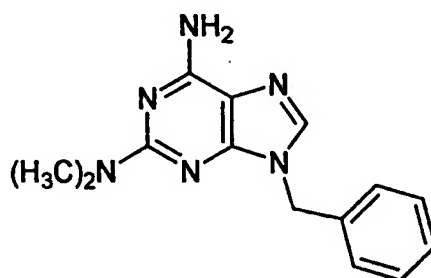
した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%-メタノール/クロロホルム)し、標題化合物108mgを得た(89%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 8.88 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.38-7.25 (5H, m), 7.20 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.95 (2H, br s), 6.83 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.29 (2H, s).

参考例 56

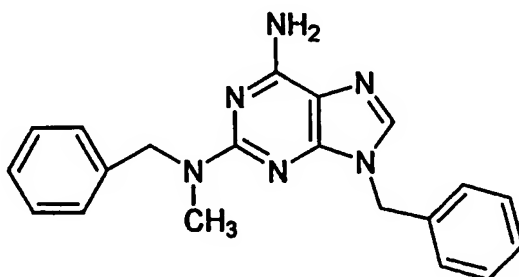
6-アミノ-9-ベンジル-2-ジメチルアミノプリン

10



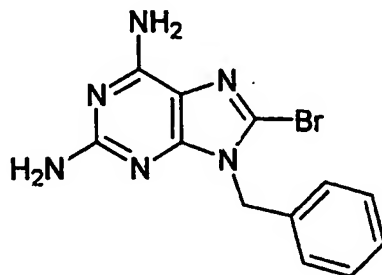
- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol)とジメチルアミン水溶液30mlをオートクレーブ中120℃で15時間、加熱した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物90mgを得た(87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 7.82 (1H, s), 7.37-7.25 (5H, m), 6.73 (2H, br s), 5.19 (2H, s), 3.07 (6H, s).

参考例 576-アミノ-9-ベンジル-2-(N-ベンジルメチルアミノ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385 mmol) と N-メチルベンジルアミン 467 mg (3.85 mmol) の 1-ブタノール溶液 30 ml を 10 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 97 mg を得た (73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.85 (1H, s), 7.35-7.19 (10H, m), 6.78 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 4.85 (2H, s), 3.05 (3H, s).

参考例 582,6-ジアミノ-9-ベンジル-8-ブロモプリン

15

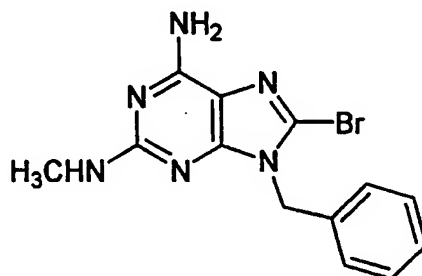
2,6-ジアミノ-9-ベンジルプリン 1.00 g (4.16 mmol) と臭素 1 ml の塩化メチレン 100 ml 溶液を室温下 5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、

ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製
(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物0.62gを得た(47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.37-7.16 (5H, m), 6.92 (2H, br s), 5.99 (2H, br s),
5.18 (2H, s).

5 参考例 59

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-メチルアミノプリン

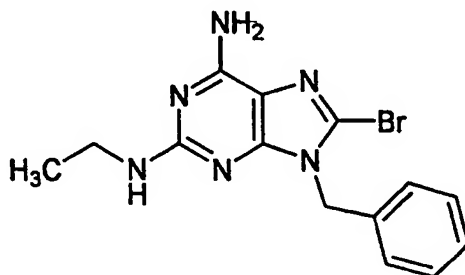


6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルアミノプリン75mg (0.30mmol)と臭
素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌した。反応液にチ
オ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾
燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精
製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物73mgを得た(74%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.38-7.22 (5H, m), 6.90 (2H, br s), 6.39 (1H, q, J=
15 4.8Hz), 5.18 (2H, s), 2.75 (3H, d, J= 4.8 Hz).

参考例 60

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-エチルアミノプリン

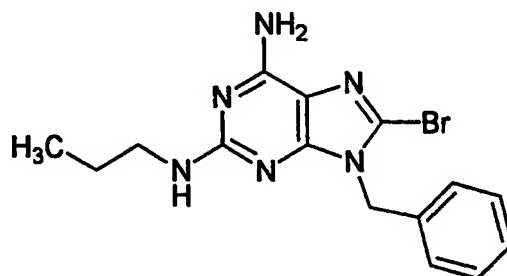


6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルアミノプリン 75 mg (0.28mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1%メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 63 mg を得た (65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.37-7.23 (5H, m), 6.87 (2H, br s), 6.41 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 3.25 (2H, m), 1.08 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

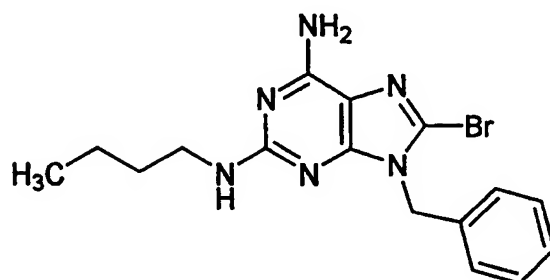
参考例 61

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-プロピルアミノプリン



6-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルアミノプリン 87 mg (0.31mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1%メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 95 mg を得た (85%)。

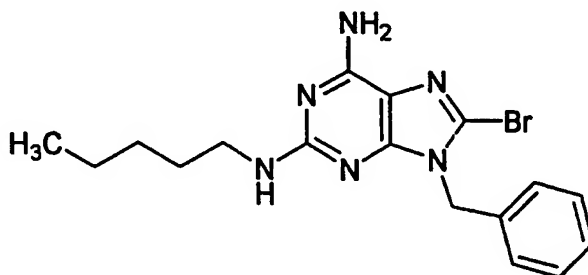
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.37-7.23 (5H, m), 6.85 (2H, br s), 6.44 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 3.18 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 626-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ブチルアミノプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-ブチルアミノプリン 101 mg (0.34mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 116 mg を得た (91%)。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.36-7.26 (5H, m), 6.85 (2H, br s), 6.42 (1H, t, J = 6.2Hz), 5.17 (2H, s), 3.22 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.30 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3Hz).

参考例 636-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ペンチルアミノプリン

15



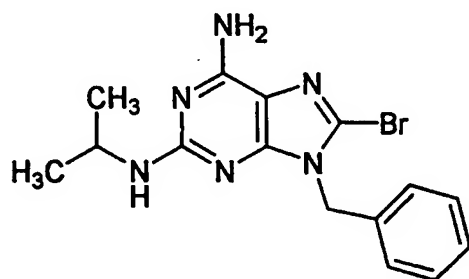
6-アミノ-9-ベンジル-2-ペンチルアミノプリン 70 mg (0.23mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで

乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト
精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物80mgを得た(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.37-7.24 (5H, m), 6.84 (2H, br s), 6.41 (1H, t, J =
5.7Hz), 5.17 (2H, s), 3.25-3.18 (2H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 1.29-1.24 (4H,
5 m), 0.85 (3H, t, J = 6.9Hz).

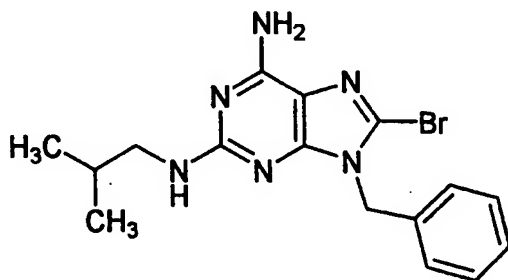
参考例 64

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(i s o-プロピルアミノ)プリン



- 10 6-アミノ-9-ベンジル-2-(i s o-プロピルアミノ)プリン71mg
(0.25mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時
間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機
層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリ
カゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物73
15 mgを得た(81%)。

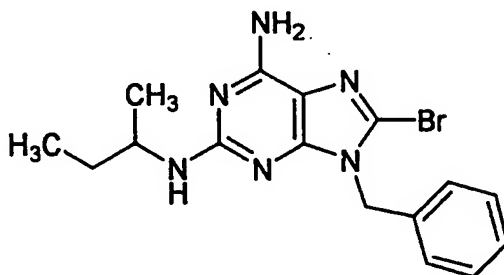
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.38-7.23 (5H, m), 6.84 (2H, br s), 6.21 (1H, d, J =
8.1Hz), 5.17 (2H, s), 4.09-3.99 (1H, m), 1.11 (6H, d, J = 6.4Hz).

参考例 656-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(i s o-ブチルアミノ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(i s o-ブチルアミノ)プリン75mg
 (0.25mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌し
 た。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸
 ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物62mgを得
 10 た(65%)。
- ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:7.37-7.27 (5H, m), 6.83 (2H, br s), 6.47 (1H, t, J=6.0Hz), 5.17 (2H, s), 3.06 (2H, dd, J=6.0, 6.0Hz), 1.88-1.78 (1H, m), 0.86 (6H, d, J=6.8Hz).

参考例 66

- 15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(s e c-ブチルアミノ)プリン



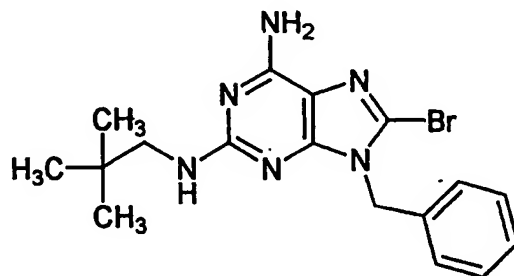
- 6-アミノ-9-ベンジル-2-(s e c-ブチルアミノ)プリン58mg
 (0.20mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌し

た。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物57mgを得た(78%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.35-7.25 (5H, m), 6.80 (2H, br s), 6.16 (1H, d, $J=$ 8.6Hz), 5.15 (2H, s), 3.88-3.81 (1H, m), 1.50-1.36 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J=$ 6.4Hz), 0.83 (3H, t, $J=$ 7.3Hz).

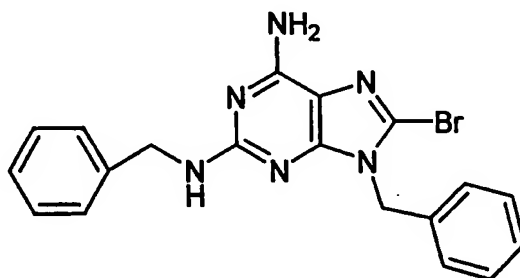
参考例 67

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロピル)アミノプリン



- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2,2-ジメチルプロピル)アミノプリン69mg (0.22mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物75mgを得た(87%)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.36-7.23 (5H, m), 6.82 (2H, br s), 6.29 (1H, t, $J=$ 6.2Hz), 5.18 (2H, s), 3.14 (2H, d, $J=$ 6.2Hz), 0.86 (9H, s).

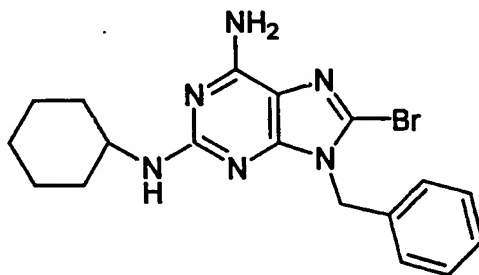
参考例 686-アミノ-9-ベンジル-2-(N-ベンジルアミノ)-8-ブロモプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(N-ベンジルアミノ)プリン60mg
 (0.18mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌し
 た。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸
 ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物37mgを得
 10 た(50%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 7.33-7.20 (10H, m), 7.05 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$); 6.91 (2H, br s), 5.15 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

参考例 696-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-シクロヘキシルアミノプリン

15



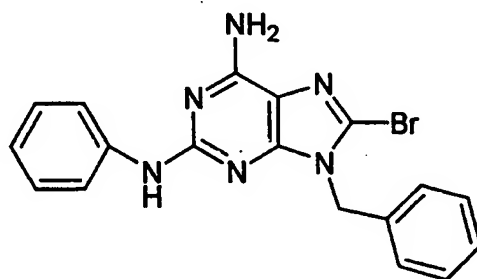
- 6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルアミノプリン100mg
 (0.31mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌し
 た。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸

ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物105mgを得た(84%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.37-7.27 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 6.20 (1H, d, J=7.9Hz), 5.16 (2H, s), 3.68 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.30-1.12 (5H, m).

参考例 70

6-アミノ-2-アニリノ-9-ベンジル-8-ブロモプリン

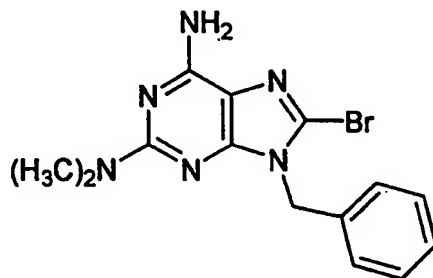


10

6-アミノ-2-アニリノ-9-ベンジルプリン87mg (0.31mmol)の塩化メチレン50mlと酢酸10ml溶液に酢酸ナトリウム105mg (1.28mmol)と臭素0.5mlとを加え、室温で3時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物93mgを得た(92%)。

15

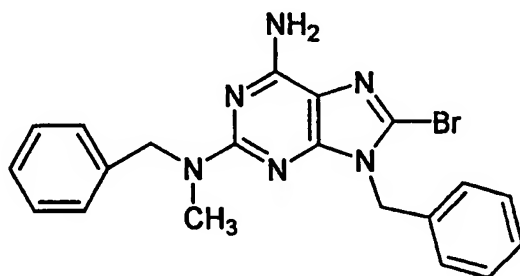
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8.30 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.82 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.71 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J= 9.0, 2.4Hz), 7.39-7.25 (9H, m), 5.27 (2H, s).

参考例 716-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-ジメチルアミノプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-ジメチルアミノプリン 66 mg (0.25 mmol) の塩化メチレン 50 ml と酢酸 10 ml 溶液に酢酸ナトリウム 202 mg (2.46 mmol) と臭素 0.5 ml とを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 68 mg を得た (80%)。
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.38–7.25 (5H, m), 6.95 (2H, br s), 5.19 (2H, s), 3.07 (6H, s).

参考例 72

- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2-(N-ベンジルメチルアミノ)-8-ブロモプリン
- シ



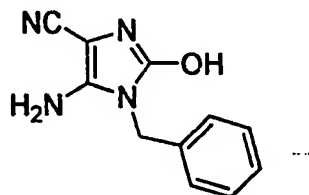
6-アミノ-9-ベンジル-2-(N-ベンジルメチルアミノ)プリン 77 mg

(0.22mmol)と臭素0.5mlの塩化メチレン50ml溶液を室温で1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物91mgを得た(96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.31-7.19 (10H, m), 7.00 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 4.84 (2H, s), 3.05 (3H, s).

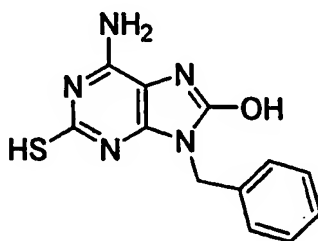
参考例 73

5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドロキシイミダゾール



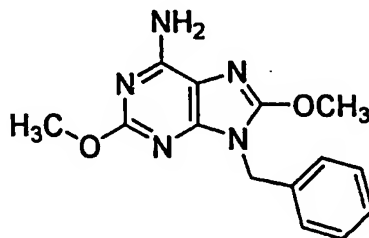
アミノマロノニトリル p-トルエンスルホネート 45g (178mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液にベンジルイソシアネート25g (188mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン23.5ml (130mmol)を加え、室温で14時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水洗したのち有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、50℃で20分間攪拌した。15%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶をろ取し、乾燥して標題化合物を41g (106%)を得た。この粗生成物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$ (δ , DMSO- d_6): 9.91 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.51 (br s, 2H), 4.76 (s, 2H).

参考例 7 41-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリン

- 5 参考例 7 3 の組成物 5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-2-ヒドリキ
シイミダゾール 3 1. 3 g (146 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液にベンゾイル
イソチオシアネート 4 1 m l (305 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した後、減圧
下で溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え結晶をろ取した。得られた結晶をテ
トラヒドロフランと 2N 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒中で 5 0 時間還流した
10 後、1 0 % 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取し、標題化合
物と 6-アミノ-7-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メルカプトプリンの混合
物を 2 7. 8 g 得た。なお、この混合物を酢酸エチルから再結晶すると標題化合
物のみが得られた。

- 15 ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 12.10 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 7.36-7.24 (m,
5H), 6.74 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H).

参考例 7 56-アミノ-9-ベンジル-2, 8-ジメトキシプリン

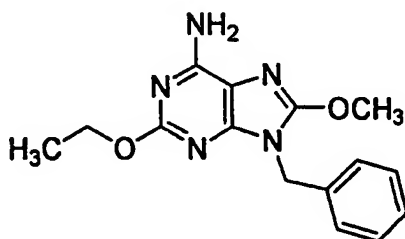
- 20 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-メトキシプリン 1 2 5 m g (0.
3 7 4 m m o l) のメタノール 1 0 m l 溶液に、1 0 N の水酸化ナトリウム水溶

液 50 ml を添加し、2 時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣を 1 % - メタノール / クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 83 mg を得た (78%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.73-7.23 (5H, m), 6.90 (2H, br s), 5.05 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.78 (3H, s).

参考例 76

6-アミノ-9-ベンジル-2-エトキシ-8-メトキシプリン

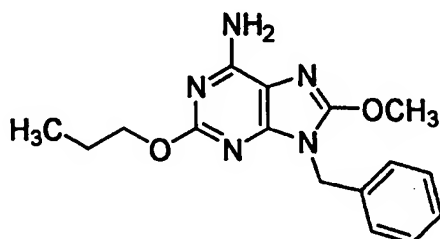


10

6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-エトキシプリン 35 mg (0.101 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に、10 N の水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を添加し、2 時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣を 1 % メタノール / クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 22 mg を得た (73%)。

15

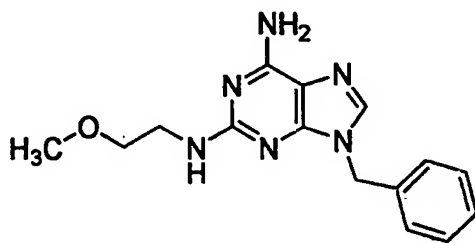
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.73-7.23 (5H, m), 6.86 (2H, br s), 5.04 (2H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

参考例 776-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-プロポキシプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-8-プロモ-2-プロポキシプリン 123 mg
 (0.339mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10 N の水酸化ナトリウム水溶液 5
 0 ml を添加し、2 時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えて
 クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去した。
 残渣を 1 % メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、
 10 標題化合物 99 mg を得た (93%)。
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.36-7.22 (5H, m), 6.86 (2H, br s), 5.04 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 1.67 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 786-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メトキシエチル)アミノプリン

15



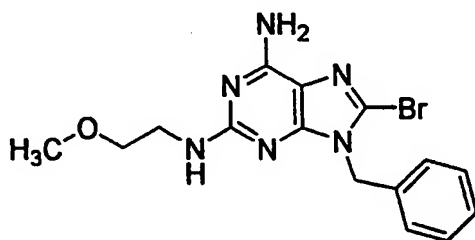
- 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385mmol) と 2-
 メトキシエチルアミン 2 ml のブタノール溶液をオートクレープ中で 120℃、
 9 時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し
 20 た。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 3 %

ーメタノール／クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 83 mg を得た (72%)。

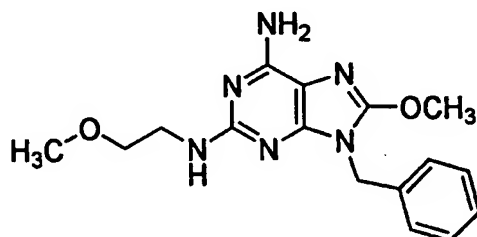
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.81 (1H, s), 7.35–7.26 (5H, m), 6.72 (2H, br s), 6.18 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.19 (2H, s), 3.45–3.36 (4H, m), 3.24 (3H, s).

5 参考例 79

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-メトキシエチルアミノ)プリン



- 10 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メトキシエチル)アミノプリン 70 mg (0.24 mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温下 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 1% メタノール／クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 71 mg を得た (80%)。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.36–7.23 (5H, m), 6.94 (2H, br s), 6.38 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.18 (2H, s), 3.45–3.36 (4H, m), 3.23 (3H, s).

参考例 806-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)アミノプリン

5

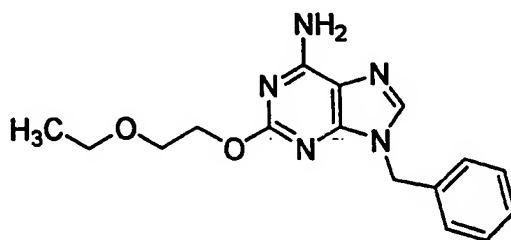
6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-メトキシエチル)アミノプリン 68 mg (0.18 mmol) を 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 30 ml にとかし、加熱還流下 4 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 26 mg を得た (44%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.35-7.21 (5H, m), 6.36 (2H, br s), 6.01 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.98 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.45-3.36 (4H, m), 3.23 (3H, s).

参考例 81

15

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-エトキシエトキシ)プリン

20

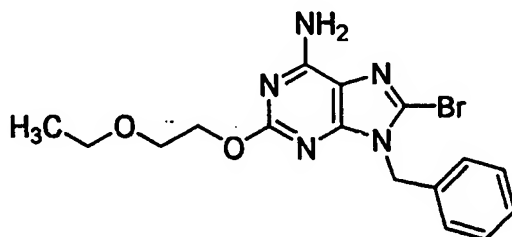
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 500 mg (1.93 mmol) とナトリウム(2-エトキシエトキシド) 40 ml の 2-エトキシエタノール溶液を 100℃、6 時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで

抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を2%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物410mgを得た(68%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8.05(1H, s), 7.38-7.26(5H, m), 7.24(2H, br s), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J = 4.8 Hz), 3.65(2H, t, J = 4.8 Hz), 3.47(2H, q, J = 7.0 Hz), 1.11(3H, t, J = 7.0 Hz).

参考例 82

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-エトキシエトキシ)プリン

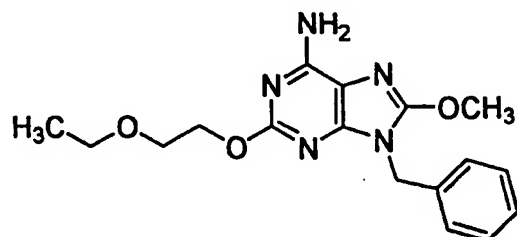


10

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-エトキシエトキシ)プリン300mg (0.96mmol)と臭素2.0mlの塩化メチレン50ml溶液を室温下1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を1%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物256mgを得た(68%)。

15

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.47(2H, br s), 7.39-7.23(5H, m), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J=4.8Hz), 3.65(2H, t, J=4.8Hz), 3.47(2H, q, J=7.0Hz), 1.11(3H, t, J=7.0Hz).

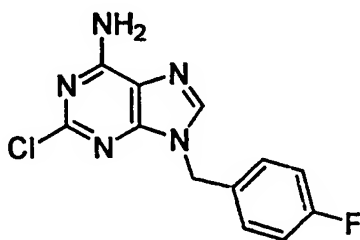
参考例 836-アミノ-9-ベンジル-2-(2-エトキシエトキシ)-8-メトキシプリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-エトキシエトキシ)プリン
206 mg (0.18 mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム/メタノール溶液 20 ml にとかし、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 2 %
10 メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物
123 mg を得た (68%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.36-7.23 (5H, m), 6.89 (2H, br s), 5.04 (2H, s), 4.29 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.05 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.47 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.0 Hz)。

参考例 84

- 15 6-アミノ-2-クロロ-9-(4-フルオロベンジル)プリン



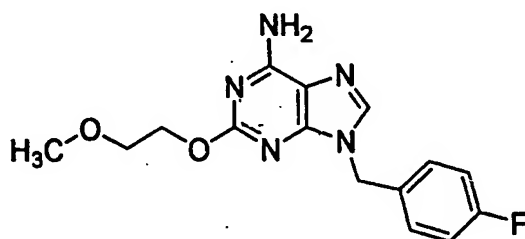
- 6-アミノ-2-クロロプリン 5.02 g と炭酸カリウム 5 g (36 mmol) のジメチルホルムアミド 200 ml 懸濁液に、4-フルオロベンジルクロライド 5 ml
20 (42 mmol) を加えて室温下 3 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加え

てクロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を2%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物1.62gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.25 (1H, s), 7.80 (2H, br s), 7.37 (5H, m), 7.18 (2H, m), 5.33 (2H, s).

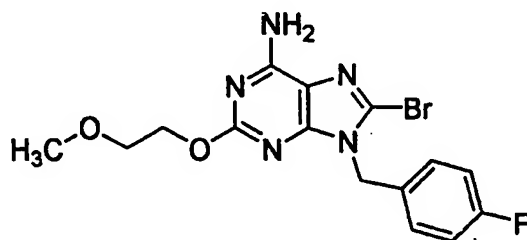
参考例 85

6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)プリン



6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)プリン100mg (0.36mmol)とナトリウム(2-メトキシエトキシド)の2-メトキシエタノール溶液30mlを120℃、3時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を2%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物109mgを得た(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.05 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.24 (2H, br s), 7.17 (2H, m), 5.25 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.29 (3H, s).

参考例 866-アミノ-8-ブロモ-9-(4-フルオロベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

5

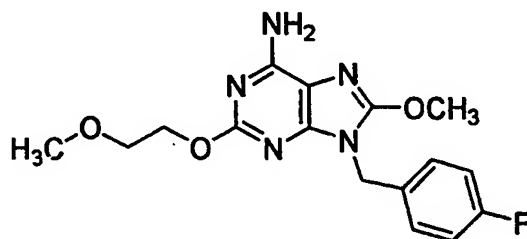
6-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)プリン 79 mg (0.96 mmol) と臭素 1.0 ml の塩化メチレン 20 ml 溶液を室温下 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を 1% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 79 mg を得た (69%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.46 (2H, br s), 7.31 (2H, m), 7.19 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.34 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.29 (3H, s).

参考例 876-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

15



6-アミノ-8-ブロモ-9-(4-フルオロベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)プリン 70 mg (0.18 mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム/メタノール溶液 20 ml にとかし、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を

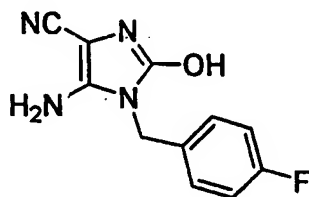
20

加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を2%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物57mgを得た(93%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.31 (2H, m), 7.16 (2H, m), 6.87 (2H, br s), 5.02 (2H, s), 4.30 (2H, t, J=4.6Hz), 4.05 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 4.6Hz), 3.29 (3H, s).

参考例 88

5-アミノ-4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシイミダゾール

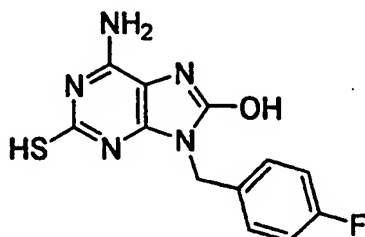


10

アミノマロノニトリル p-トルエンスルホネート 2.53 g (10mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に 4-フルオロベンジルイソシアネート 1.37 g (10mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.29 g (10mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水洗し、有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。これを 10% 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣を 1% メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物を 1.93 g (89%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.93 (1H, br s), 7.31 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.53 (2H, br s), 4.75 (2H, s).

20

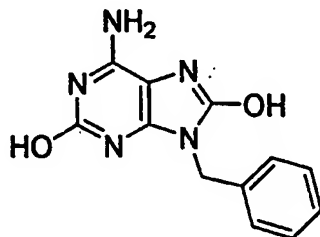
参考例 896-アミノ-9-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-チオプリン

- 5 5-アミノ-4-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシイ
ミダゾール1.90 g (8.79mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液50 mlにベンゾ
イルイソチオシアネート2.87 g (17.6mmol)を滴下し、室温で8時間攪拌した。
減圧下で溶媒を留去し、残渣にエーテルを加え結晶をろ取した。得られた結晶を
10 テトラヒドロフランと1 N水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒中で40時間還流
した後、10%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取し、標題化
合物を1.22 g得た(48%)。

^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 10.14(1H, s), 7.31(2H, m), 7.15(2H, m), 6.83(2H, s),
4.84(2H, s).

参考例 90

- 15 6-アミノ-9-ベンジル-2,8-ジヒドロキシプリン



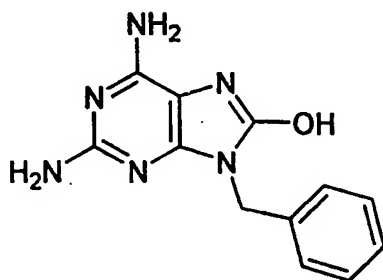
- 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-メトキシプリン75 mg
(0.224mmol)の濃塩酸15 ml溶液を5時間加熱還流した。反応液を28%アン
20 モニア水で塩基性とし、析出物をろ取し、水洗した後、0.2%アンモニア水-

5%メタノール-クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 12 mg を得た(21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.64 (2H, br s), 7.34-7.22 (6H, m), 6.51 (2H, br s), 4.78 (2H, s).

5 参考例 91

2,6-ジアミノ-9-ベンジル-8-プリーノール

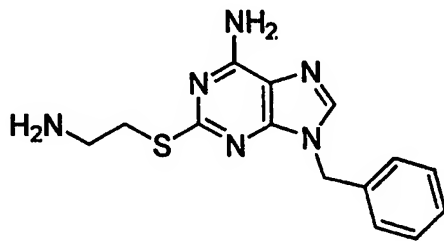


2,6-ジアミノ-9-ベンジル-8-プロモプリン 400 mg (1.25 mmol) の濃塩酸 20 ml 溶液を 5 時間加熱還流した。反応液を 28% アンモニア水で塩基性にし、析出物をろ取し、水洗し、乾燥し、標題化合物 138 mg を得た(43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.63 (1H, br s), 7.34-7.22 (5H, m), 6.02 (2H, br s), 5.74 (2H, br s), 4.81 (2H, s).

15 参考例 92

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-アミノエチル)チオプリン



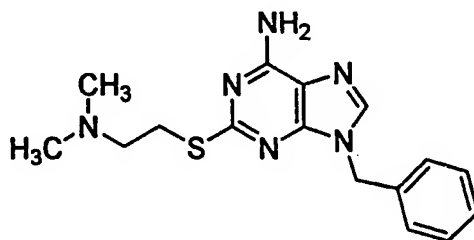
水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 300 mg (7.5 mmol) にジメチルホルムアミド(10 ml)、2-アミノエタンチオール 620 mg (8 mmol)、6-アミノ-9

ーベンジルー２ークロロプリン 200 mg (0.77mmol) を順に加え、100℃で3時間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(10%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 126 mg を得た(54%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.64 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 5.53 (br s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.26 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.02 (t, 2H, J = 6.3 Hz).

参考例 93

6-アミノ-9-ベンジルー2-(2-ジメチルアミノエチル)チオプリン



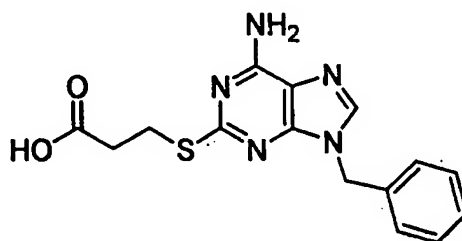
10

水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 600 mg (15mmol) にジメチルホルムアミド(10ml)、2-ジメチルアミノエタントール 1.3 g (9.2mmol)、6-アミノ-9-ベンジルー2-クロロプリン 100 mg (0.39mmol) を順に加え、100℃で10時間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(10%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 24 mg を得た(21%)。

15

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.63 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 5.55 (br s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.29 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 2.30 (s, 6H), 1.80 (br s, 2H).

20

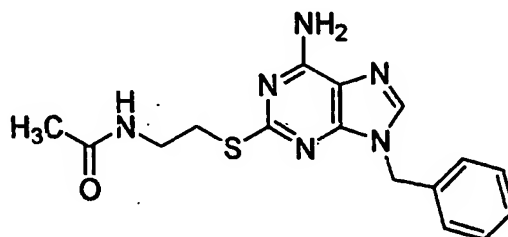
参考例 943-(6-アミノ-9-ベンジル-2-プリン)チオプロピオン酸

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 300 mg (7.5mmol) にジメチルホルムアミド(10ml)、3-メルカプトプロピオン酸 1 ml (11mmol)、6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77mmol) を順に加え、100℃で5時間攪拌した。飽和食塩水を加え、2N塩酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(4%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 120 mg を得た(47%)。
- 10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.26 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 6.9 Hz).

参考例 95

- 15 2-(2-アセチルアミノエチル)チオ-6-アミノ-9-ベンジルプリン



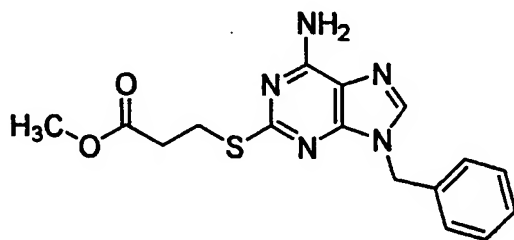
- 氷冷下6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-アミノエチル)チオプリン 50 mg (0.17mmol) のジクロロメタン 2 ml の懸濁液にトリエチルアミン 30 ul (0.2mmol)、無水酢酸 20 ul (0.2mmol) を順に加え、1時間後室温にもどした。
- 20

飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物34mgを得た(66%)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.67 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.17 (br s, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.59 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 5.2 Hz).

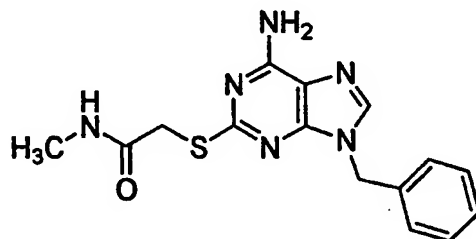
参考例 96

メチル-3-(6-アミノ-9-ベンジル-2-プリンル)チオプロパノラート



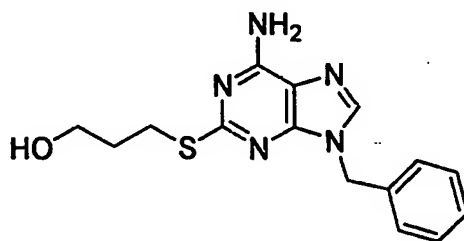
- 3-(6-アミノ-9-ベンジル-2-プリンル)チオプロピオン酸100mg (0.30mmol)のクロロホルム10mlの懸濁液にチオニルクロライド0.14ml (2mmol)を加え、1時間加熱還流後、氷冷下メタノールを滴下した。溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物70mgを得た(68%)。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 5.67 (br s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.39 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.82 (t, 2H, J = 7.6 Hz).

参考例 97N-メチルー(6-アミノ-9-ベンジル-2-プリンル)チオアセトアミド

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 320 mg (8mmol)をヘキサン洗浄したものにジメチルホルムアミド(10ml)、2-メルカプト-N-メチルアセトアミド 1 ml、6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200 mg (0.77mmol)を順に加え、100℃で8時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物158 mgを得た(60%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.14 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.33 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.53 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

参考例 9815 3-(6-アミノ-9-ベンジル-2-プリンル)チオ-1-プロパノール

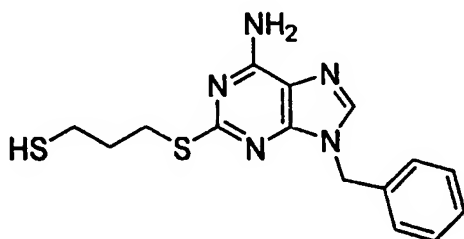
- 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 600 mg (15 mmol)にジメチルホルムアミド(10ml)、3-メルカプト-1-プロパノール 1 ml (12mmol)、6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200 mg (0.
- 20

7.7 mmol)を順に加え、100℃で2時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物30mgを得た(12%)。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 5.59 (br s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.76 (m, 3H), 3.33 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.96 (m, 2H).

参考例 99

3-(6-アミノ-9-ベンジル-2-プリン)チオール-1-プロパンチオール

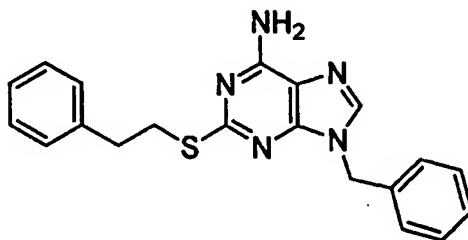


10

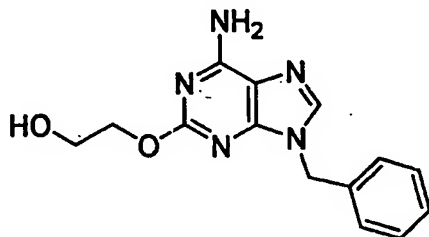
- 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物)600mg(15mmol)にジメチルホルムアミド(10ml)、1,3-プロパンジチオール1ml(10mmol)、6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg(0.77mmol)を順に加え、100℃で2時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物135mgを得た(53%)。

15

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.65 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 5.56 (br s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.28 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.65 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.40 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz).

参考例 1006-アミノ-9-ベンジル-2-(2-フェニルエチル)チオプリン

- 5 水素化ナトリウム(60%鉱油混合物) 300 mg (7.5mmol) にジメチルホルムアミド(10ml)、2-フェニルエタンチオール 1 ml (7mmol)、6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.39mmol) を順に加え、100℃で10時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(1%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 51 mg を得た(37%)。
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 5.57 (br s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.39 (dd, 2H, J = 10.6, 7.6 Hz), 3.07 (dd, 2H, J = 15.8, 7.2 Hz).

参考例 1016-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)プリン

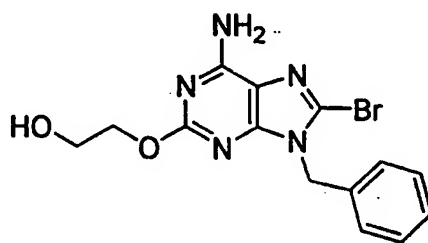
- ナトリウム 74 mg (3.2mmol) のエチレングリコール 5 ml 溶液に 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 157 mg (0.58mmol) を加え、100℃で4時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク
- 20

ロマト精製(3%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物121mgを得た(70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.04 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.22 (2H, br s), 5.25 (2H, s), 4.81 (1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.68 (2H, q, $J = 5.3\text{Hz}$).

5 参考例 102

6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)プリン



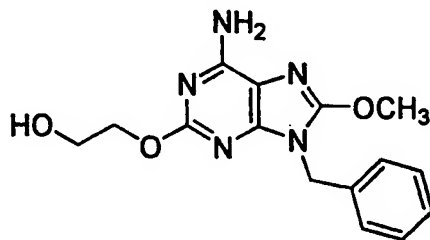
6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)プリン100mg
 10 (0.35mmol)と臭素0.25mlの塩化メチレン100ml溶液を室温下6時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物55mgを得た(43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.44 (2H, br s), 7.36-7.23 (5H, m), 5.25 (2H, s), 4.82 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.66 (2H, q, $J = 5.0\text{Hz}$).

15

参考例 103

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-8-メトキシプリン

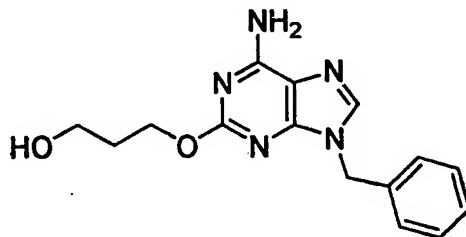


6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)プリン 130 mg (0.36 mmol) のメタノール 50 ml 溶液に 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 3 ml を加え、加熱還流下 10 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 78 mg を得た(69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.26 (5H, m), 6.86 (2H, br s), 5.03 (2H, s), 4.78 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 3.66 (2H, m).

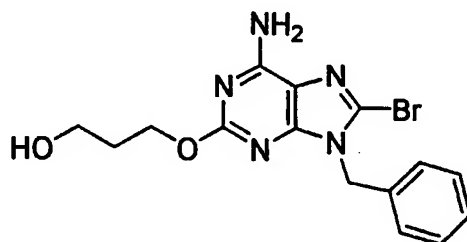
参考例 104

6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)プリン



ナトリウム 80 mg (3.5 mmol) の 1, 3-プロパンジオール 3 ml 溶液に 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 235 mg (0.90 mmol) を加え、100℃で3時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3%メタノール/クロロホルム)を行い、標題化合物 137 mg を得た(51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.03 (1H, s), 7.32 (5H, m), 7.21 (2H, br s), 5.25 (2H, s), 4.51 (1H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J = 5.6\text{Hz}$), 1.81 (2H, m).

参考例 1056-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)プリン

5

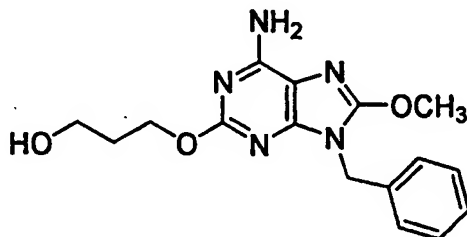
6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)プリン 210 mg (0.7 mmol) と臭素 0.5 ml の塩化メチレン 200 ml 溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (5% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 143 mg を得た (54%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.45 (2H, br s), 7.32 (5H, m), 5.25 (2H, s), 4.52 (1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J = 5.6\text{Hz}$), 1.81 (2H, m).

参考例 1066-アミノ-9-ベンジル-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-8-メトキシプリン

15



6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)プリン 140 mg (0.37 mmol) のメタノール溶液 50 ml に 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 3 ml を加え、加熱還流下 10 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナト

20

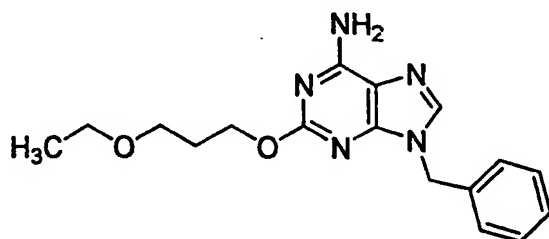
リウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物 88 mg を得た(72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.31 (5H, m), 6.86 (2H, br s), 5.04 (2H, s), 4.50 (1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.52 (2H, m), 1.80 (2H, m).

5

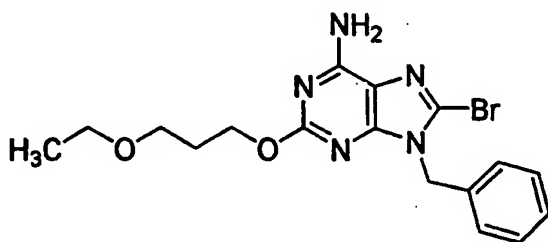
参考例 107

6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-エトキシプロポキシ)プリン

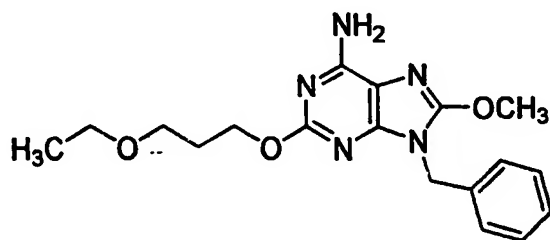


- 10 ナトリウム 150 mg (6.5 mmol) の 3-エトキシプロパノール 5 ml 溶液に 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 500 mg (1.93 mmol)、ジメチルホルムアミド 10 ml を加え、120℃で1時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)を行い、標題化合物 481 mg を得た(76%)。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.04 (1H, s), 7.34-7.25 (5H, m), 7.24 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.48 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.41 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.91 (2H, m), 1.10 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$).

参考例 1086-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(3-エトキシプロポキシ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(3-エトキシプロポキシ)プリン 354 mg (1.08 mmol) と臭素 1.0 ml の塩化メチレン 50 ml 溶液を室温下 2 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製 (1% メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 289 mg を得た (66%)。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.37 (2H, br s), 7.36-7.23 (5H, m), 5.26 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.47 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.40 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.90 (2H, m), 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)。

参考例 1096-アミノ-9-ベンジル-2-(3-エトキシプロポキシ)-8-メトキシプリン

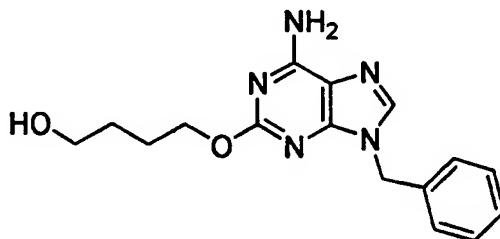
- 15 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(3-エトキシプロポキシ)プリン 250 mg (0.36 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 80 ml を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣
- 20

に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物187mgを得た(85%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:7.36-7.23(5H, m), 6.88(2H, br s), 5.05(2H, s), 4.23(2H, t, J = 6.4Hz), 4.05(3H, s), 3.47(2H, t, J = 6.4Hz), 3.38(2H, q, J = 7.0Hz), 1.89(2H, m), 1.10(3H, t, J = 7.0Hz).

参考例 110

6-アミノ-9-ベンジル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)プリン

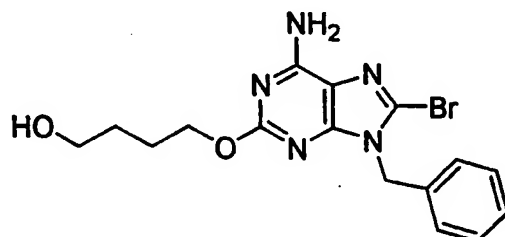


10

ナトリウム150mg (6.5mmol)の1, 4-ブタンジオール5ml溶液に6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン500mg (1.93mmol)のジメチルホルムアミド10ml溶液を加え、120℃で1時間加熱した。反応液を減圧乾固し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(3%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物336mgを得た(56%)。

15

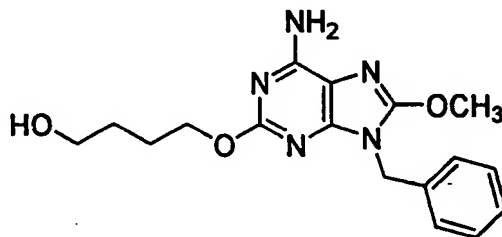
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:8.04(1H, s), 7.37-7.25(5H, m), 7.22(2H, br s), 5.26(2H, s), 4.46(1H, t, J = 5.3 Hz), 4.22(2H, t, J = 6.6Hz), 3.43(2H, m), 1.71(2H, m), 1.53(2H, m).

参考例 1116-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)プリン 2.00 mg
 (0.638 mmol) と臭素 1.0 ml の塩化メチレン 5.0 ml 溶液を室温下 2 時間
 攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナ
 トリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製
 (2%メタノール/クロロホルム) し、標題化合物 213 mg を得た (85%)。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.44 (2H, br s), 7.39-7.24 (5H, m), 5.26 (2H, s), 4.45 (1H,
 t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.23 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.44 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.54 (2H,
 m).

参考例 1126-アミノ-9-ベンジル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-8-メトキシプリ

15 ン



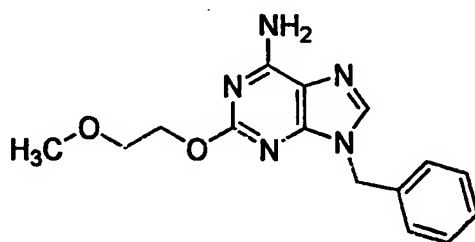
- 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)プリ
 ン 185 mg (0.472 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水
 20 溶液 40 ml を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に

水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト精製(2%メタノール/クロロホルム)し、標題化合物123mgを得た(68%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.37-7.23(5H, m), 6.87(2H, br s), 5.04(2H, s), 4.43(1H, br s), 4.18(2H, t, J = 6.4Hz), 3.43(2H, t, J = 6.6Hz), 1.68(2H, m), 1.53(2H, m).

参考例 113

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

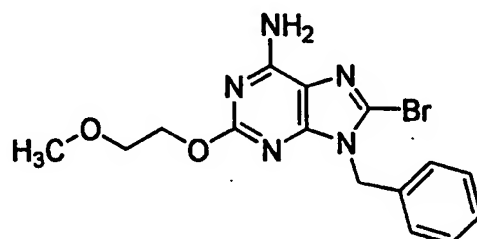


10

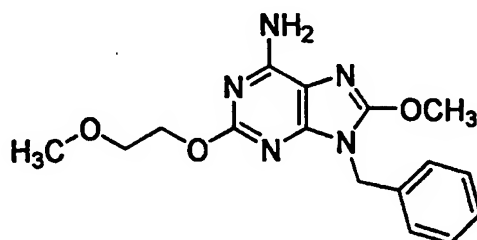
ナトリウム66mg (2.9mmol)の2-メトキシエタノール50ml溶液に6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン150mg (0.58mmol)を加え、130℃で6時間加熱した。反応液を減圧乾固し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固した。残渣を3%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物123mgを得た(71%)。

15

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8.05(1H, s), 7.36-7.27(5H, m), 7.23(2H, br s), 5.26(2H, s), 4.32(2H, t, J = 4.6Hz), 3.61(2H, t, J = 4.6Hz), 3.28(3H, s).

参考例 1146-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

- 5 6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メトキシエトキシ)プリン 93 mg
 (0.31mmol)と臭素 1 ml の塩化メチレン 100 ml 溶液を室温下 1 時間攪拌した。
 反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離して硫酸ナトリウムで
 乾燥後、減圧乾固した。残渣を 1%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラ
 ムクロマト精製を行い、標題化合物 75 mg を得た(64%)。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.46(2H, br s), 7.38-7.23(5H, m), 5.25(2H, s), 4.33(2H,
 t, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J = 4.6\text{Hz}$); 3.28(3H, s).

参考例 1156-アミノ-9-ベンジル-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン

15

- 6-アミノ-9-ベンジル-8-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)プリン
 69 mg (0.18mmol)のメタノール 50 ml 溶液に 28%ナトリウムメトキシド/
 メタノール溶液 1 ml を加え、加熱還流下 5 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、
 残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減
 20 圧乾固した。残渣を 3%メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト

精製を行い、標題化合物 26 mg を得た (43%)。

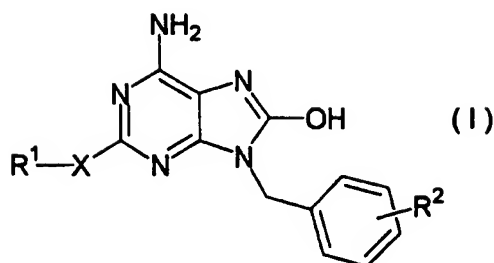
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.36–7.23 (5H, m), 6.88 (2H, br s), 5.04 (2H, s), 4.29 (2H, t, $J = 4.6\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.28 (3H, s).

5 産業上の利用性

本発明により、本発明化合物を有効成分とするインターフェロン誘導剤が提供される。本発明のインターフェロン誘導剤は、インターフェロンの生合成を誘導し、または活性化することから、インターフェロンの生物学的作用、即ち、抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用、免疫調節作用等の種々の作用に基づく治療剤として有用であり、例えばB型およびC型肝炎等のウイルス性疾患治療剤、抗ガン剤あるいは免疫疾患治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(I)



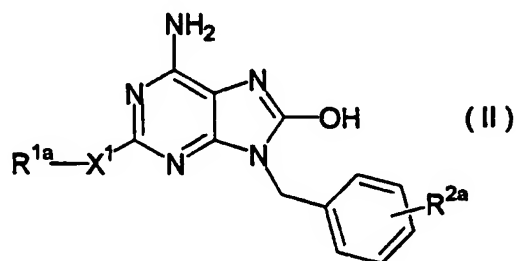
- 5 [式中、Xは硫黄原子、酸素原子または $-NR^3-$ (R^3 は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表すか、あるいは R^1 と共に窒素原子を介して複素環基または置換複素環基を形成してもよい。)を表し、

R^1 はアルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基または置換複素環基を表し、そして

- 10 R^2 は、水素原子を表すか、あるいはベンゼン環上の1つ以上の置換基を表し、該置換基は同一若しくは異なって、水酸基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、置換低級アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。]
- 15

で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

2. 一般式(II)



- 20 [式中、 X^1 は硫黄原子、酸素原子または $-NR^{3a}-$ (R^{3a} は水素原子、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6の置換アルキル基を表すか、あるいは、 R

^{1a}と共に窒素原子を介して、飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成してもよい。)を表し、

R^{1a}は炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6の置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基または置換複素環基を表し、

- 5 R^{2a}は、水素原子、あるいはベンゼン環上の1つ以上の置換基を表し、同一若しくは異なって、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基、ニトロ基または水酸基を表す。]

で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

3. XまたはX¹が硫黄原子である、請求項1または2に記載の複素環化合物
10 またはその医薬的に許容される塩。

4. XまたはX¹が酸素原子である、請求項1または2に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

5. XまたはX¹が-NH-である、請求項1または2に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

- 15 6. XまたはX¹が-NR³-または-NR^{3a}-(R³またはR^{3a}は炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6の置換アルキル基を表す。)である、請求項1または2に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

7. R³またはR^{3a}がR¹またはR^{1a}と共に窒素原子を介して形成する複素環基または置換複素環基である、請求項1または2に記載の複素環化合物またはその医
20 薬的に許容される塩。

8. R^{1a}が炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6の置換アルキル基である、請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

9. R^{1a}が炭素数1～6の置換アルキル基であり、該置換基が炭素数1～6の
25 アルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、ピリジル基、フェニル基、メトキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、ハロフェニル基またはチエニル基である、請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

10. R^{1a} が炭素数1～6の置換アルキル基であり、該置換基がヒドロキシ基である請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。
- 5 11. R^{1a} が炭素数1～6の置換アルキル基であり、該置換基がハロゲン原子または炭素数1～6のアルコキシ基である、請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。
12. R^{1a} が炭素数1～6の置換アルキル基であり、該置換基がフェニル基または置換フェニル基である、請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。
- 10 13. R^{1a} が炭素数1～6のアルキル基である、請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。
14. R^{1a} が炭素数3～6のシクロアルキル基である、請求項2から5のいずれか一項記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。
- 15 15. 請求項1から14のいずれか一項記載の化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。
16. 請求項1から14のいずれか一項記載の化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とするインターフェロン誘導剤。
17. 請求項1から14のいずれか一項記載の化合物または医薬的に容される塩を有効成分とする抗ウイルス剤。
- 20 18. 請求項1から14のいずれか一項記載の化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とする抗癌剤。
19. 請求項1から14のいずれか一項記載の化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とする免疫疾患治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D473/16, C07D473/18, C07D473/24, A61K31/52, A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D473/16, C07D473/18, C07D473/24, A61K31/52, A61K31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STEVEN S. GOOD, et al., "Disposition in the Dog and the Rat of 2,6-Diamino-9-(2-Hydroxyethoxymethyl)Purine (A134U), a Potential Prodrug of Acyclovir", THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Vol. 227, No. 3, p.644-651	1-19
A	JP, 8-165292, A (Techno Research K.K.), 25 June, 1996 (25. 06. 96) (Family: none)	1-19
A	JP, 61-277686, A (The Wellcome Foundation Ltd.), 8 December, 1986 (08. 12. 86) & EP, 201289, A & AU, 8657009, A & FI, 8601822, A & HU, 41790, T & PT, 82486, A & DK, 8602010, A & ES, 8706679, A & US, 4714701, A & ZA, 8603284, A	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
9 February, 1999 (09. 02. 99)Date of mailing of the international search report
23 February, 1999 (23. 02. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05318

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl^o C07D473/16, C07D473/18, C07D473/24,
A61K31/52, A61K31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl^o C07D473/16, C07D473/18, C07D473/24,
A61K31/52, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	STEVEN S. GOOD, et al., "Disposition in the Dog and the Rat of 2,6-Diamino-9-(2-Hydroxyethoxymethyl)Purine(A134U), a Potential Prodrug of Acyclovir", THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, Vol. 227, No. 3, p. 644-651	1-19
A	JP, 8-165292, A (テクノリサーチ株式会社) 25.6月. 1996(25.06.96) (ファミリーなし)	1-19
A	JP, 61-277686, A (サウエルカム ファウンデーション リミテッド) 8.12月. 1986(08.12.96) &EP, 201289, A&AU, 8657009, A&FI, 8601822, A&HU, 41790, T&PT, 82486, A &DK, 8602010, A&ES, 8706679, A&US, 4714701, A&ZA, 8603284, A	1-19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.02.99

国際調査報告の発送日

23.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 C 9 2 8 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3454